



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107519150 A

(43)申请公布日 2017. 12. 29

(21)申请号 201710583537.9

(22)申请日 2009.10.30

(30)优先权数据

61/110775 2008.11.03 US

12/608445 2009.10.29 US

(62)分案原申请数据

200980152710.3 2009.10.30

(71)申请人 安能泰制药有限公司

地址 中国香港铜锣湾告士打道311号皇室大厦2109室

(72)发明人 J·P·柳 C·K·朱 Z·王

(74)专利代理机构 北京卓孚知识产权代理事务所(普通合伙) 11523

代理人 张颖 刘光明

(51)Int.Cl.

A61K 9/70(2006.01)

A61K 31/53(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61K 31/4985(2006.01)

A61K 47/26(2006.01)

A61K 47/22(2006.01)

A61K 47/44(2017.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61K 47/36(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

A61P 15/10(2006.01)

A61P 15/00(2006.01)

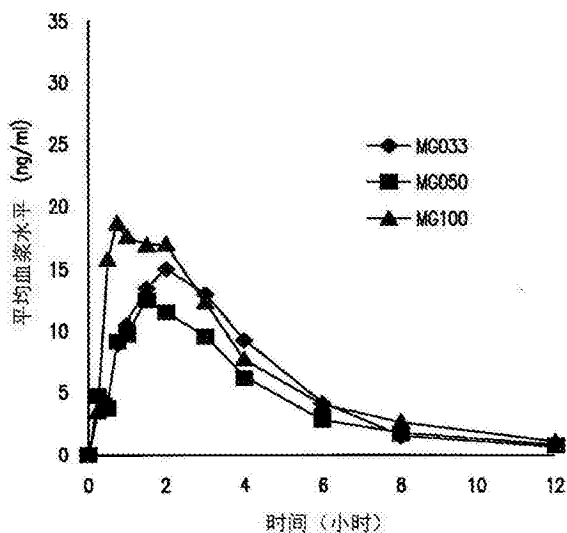
权利要求书3页 说明书39页 附图3页

(54)发明名称

置入口腔的剂型

(57)摘要

本发明涉及置入口腔的剂型。具体而言,本发明涉及通过置入患者口腔中而向患者递送药物活性成分,特别是抗偏头痛药的生物可降解的水溶性薄膜形式的口服剂型,以及通过置入口腔中向患者给药药物活性成分,从而提供所述药剂的经由粘膜的选择性吸收并由此避免经由胃肠道摄取的方法。



1. 快速开始作用的药物组合物, 包含:

水溶性基质, 所述水溶性基质包含有效量的药物活性剂和吸收促进剂, 所述药物活性剂选自西地那非, 他达拉非, 伐地那非及其药学上可接受的盐, 所述吸收促进剂具有约8至约16的HLB,

其中所述基质为薄膜, 并且所述吸收促进剂为一种或者多种蔗糖脂肪酸酯。

2. 如权利要求1所述的药物组合物, 还包含非离子表面活性剂, 其中组合的非离子表面活性剂与蔗糖脂肪酸酯的组合HLB为约8至约17。

3. 如权利要求2所述的药物组合物, 其中所述非离子表面活性剂为聚山梨醇酯及脱水山梨糖醇脂肪酸酯中的至少一种或多种。

4. 如权利要求2所述的药物组合物, 还包含选自甘油、姜油、桉油素及萜类的第二吸收促进剂。

5. 如权利要求3所述的药物组合物, 其中所述聚山梨醇酯选自聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇及聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单油酸酯。

6. 如权利要求3所述的药物组合物, 其中所述脱水山梨糖醇脂肪酸酯选自脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯及脱水山梨糖醇单油酸酯。

7. 如权利要求1所述的药物组合物, 还包含成膜剂, 所述成膜剂选自支链淀粉、或聚乙烯吡咯烷酮与聚合海藻酸盐的聚合混合物。

8. 如权利要求1所述的药物组合物, 其中所述药物组合物在约0.25分钟至约15分钟内溶解于口腔中。

9. 如权利要求7所述的药物组合物, 其中所述成膜剂为支链淀粉。

10. 如权利要求7所述的药物组合物, 其中所述聚合混合物中聚乙烯吡咯烷酮与聚合海藻酸盐的比例为约5:1至约1:3。

11. 如权利要求1所述的药物组合物, 其中所述蔗糖脂肪酸酯为具有约20%至约80%单体含量的蔗糖脂肪酸酯。

12. 如权利要求1所述的药物组合物, 其中所述蔗糖脂肪酸酯选自由蔗糖硬脂酸酯、蔗糖棕榈酸酯、蔗糖月桂酸酯、蔗糖山萘酸酯、蔗糖油酸酯及蔗糖芥酸酯。

13. 如权利要求7所述的药物组合物, 其中所述聚合混合物含有以重量计约5%至约95%的聚乙烯吡咯烷酮及以重量计约5%至约95%的聚合海藻酸盐, 所述两个重量均基于所述聚合混合物的重量。

14. 如权利要求1所述的药物组合物, 还包含聚乙烯吡咯烷酮与聚合海藻酸盐的聚合混合物。

15. 如权利要求1所述的药物组合物, 其中当所述薄膜置于口腔中时, 将在约0.25分钟至约15分钟内溶解。

16. 如权利要求1所述的药物组合物, 其中所述薄膜含有占所述薄膜的以重量计约0.1%至约20%的量的一种或多种吸收促进剂。

17. 如权利要求1所述的药物组合物, 其中所述薄膜含有占所述薄膜的以重量计约0.1%至约15%的量的一种或多种吸收促进剂。

18. 如权利要求7所述的药物组合物,其中所述聚合混合物含有以重量计约5%至约95%的聚乙烯吡咯烷酮及以重量计约5%至约95%的聚合海藻酸盐,两个所述重量均基于所述聚合混合物的重量。

19. 如权利要求1所述的药物组合物,其中所述基质含有总计以重量计占所述基质的约0.1%至约20%的吸收促进剂。

20. 如权利要求1所述的药物组合物,其中所述蔗糖脂肪酸酯为蔗糖的C₁₂至C₂₀饱和脂肪酸酯。

21. 如权利要求1所述的药物组合物,其中所述蔗糖脂肪酸酯为蔗糖硬脂酸酯。

22. 如权利要求1所述的药物组合物,其中勃起功能障碍药物是西地那非或其药学上可接受的盐。

23. 如权利要求1所述的药物组合物,其中勃起功能障碍药物是他达拉非或其药学上可接受的盐。

24. 如权利要求1所述的药物组合物,其中勃起功能障碍药物是伐地那非或其药学上可接受的盐。

25. 缓解患者勃起功能障碍的方法,所述方法包括向患者的口腔的口腔粘膜给药水溶性基质形式的口服单位剂型,所述基质含有分散于其中的药物成分,所述药物成分选自西地那非,他达拉非,伐地那非或其药学上可接受的盐,所述药物成分以有效对抗所述勃起功能障碍的量存在于所述基质中,所述基质由HLB为约8至16的一种或多种蔗糖脂肪酸酯构成。

26. 如权利要求25所述的方法,还包含聚乙烯吡咯烷酮与聚合海藻酸盐的聚合混合物。

27. 如权利要求26所述的方法,其中所述聚合混合物中聚乙烯吡咯烷酮与聚合海藻酸盐的比例为约5:1至约1:3。

28. 如权利要求26所述的方法,其中所述聚合混合物含有以重量计约5%至约95%的聚乙烯吡咯烷酮及以重量计约5%至约95%的聚合海藻酸盐,所述两个重量均基于所述聚合混合物的重量。

29. 如权利要求25所述的方法,其中将所述基质置于所述患者的舌下。

30. 如权利要求25所述的方法,其中将所述基质置入所述患者口腔中的颊组织上。

31. 如权利要求25所述的方法,其中所述蔗糖脂肪酸酯具有约20%至约80%的单体含量。

32. 如权利要求25所述的方法,其中所述蔗糖脂肪酸酯选自蔗糖硬脂酸酯、蔗糖棕榈酸酯、蔗糖月桂酸酯、蔗糖山嵛酸酯、蔗糖油酸酯及蔗糖芥酸酯。

33. 如权利要求25所述的方法,其中基于所述薄膜的重量所述脂肪酸酯以重量计以约1%至约20%的量存在。

34. 如权利要求25所述的方法,还包含非离子表面活性剂,其中组合的非离子表面活性剂与蔗糖脂肪酸酯的组合HLB为约8至约17。

35. 如权利要求25所述的方法,还包含选自甘油、吐温、失水山梨醇脂肪酸酯、姜油、桉油素及萜类的第二吸收促进剂。

36. 如权利要求25所述的方法,其中所述基质为薄膜。

37. 如权利要求25所述的方法,还包含支链淀粉作为成膜剂。

38. 如权利要求25所述的方法,其中所述活性成分在约0.25分钟至约15分钟的时间段内释放。

置入口腔的剂型

[0001] 本申请为申请日为2009年10月30日,申请号为200980152710.3,发明名称为“置入口腔的剂型”发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及置入口腔中以供粘膜组织选择性吸收的口服剂型,尤其是用于给药需要快速开始作用的药剂的口服剂型,所述药剂例如但不限于抗偏头痛药。具体而言,本发明涉及曲坦(triptan)类抗偏头痛药物的药物制剂。

背景技术

[0003] 偏头痛为最常见的神经病状之一。偏头痛影响很大部份的美国人口,而且比糖尿病、癫痫症与哮喘的全部合计还要普遍。偏头痛不单单只是头痛。其可能为患者及其家庭的生活品质具有显著影响的虚弱病状。其发作可能完全致残,从而迫使患者放弃日常活动。即使在无症状时期,患者也可能生活在对下一次发作的恐惧之下。偏头痛发作通常持续4至72小时,而患者在每次发作之间通常无症状。

[0004] 人们认为偏头痛是由一种称为5-羟色胺或5HT的化学物质释放至血流中引起。此导致血管壁中的疼痛神经元受刺激。5-羟色胺释放的准确起因仍为有待研究及讨论的课题。但是,已鉴别出可能在易感人群中引起发作的某些因素。这些因素中的一些为压力或有时为压力解除,缺乏食物或用餐次数稀少(infrequent meal),含有例如谷氨酸单钠、咖啡因及巧克力的成分的食物,或酒精(尤其是红葡萄酒),过度疲劳(身体或精神),睡眠模式改变(例如熬夜或周末睡懒觉),或激素因素(例如月经期、避孕药或男性及女性随着年龄增长的激素变化)。

[0005] 偏头痛比丛集性头痛更为普遍,且已经更广泛研究。此外,已开发出一组药物来治疗偏头痛,其与治疗丛集性头痛相比,更优选且更有效。出于这些原因,以下论述主要集中于偏头痛,而非丛集性头痛。

[0006] “丛集性头痛”具有该名称是因为其倾向于以间歇性丛集形式发生,具有通常持续4至8周的丛集周期。在一些患者中,一生中仅发生一次丛集性头痛;而在其他患者中可能约每年发生一次,在发作之间为完全缓解的休止期(pith period);而在大约10%的慢性患者中,没有显著的缓解期。与偏头痛(其在女性中的发生率大约为在男性中的3倍)相反,丛集性头痛在男性中比在女性中更普遍,比例为约5:1或更高。

[0007] 偏头痛与丛集性头痛均归类为“复发性原发性头痛”。其为复发性的原因是因为其复发频率足以严重干扰患者的健康及生活品质,其程度达到要求及需要医学照料的程度,而非仅服用阿司匹林或类似非处方镇痛药及卧床休息直至其结束。其也被视为“原发性”头痛,这是因为其通常由原发性不良生物学病状引起,而与其它引起疾病的医学病状(例如肿瘤、窦或其它感染,出血问题等)无关。

[0008] 用于给药抗偏头痛药物的现行方法具有较大局限性。举例而言,因为会在胃肠道降解且药物的吸收低,抗偏头痛药物的可口服摄取剂型必须以约20-100毫克的大剂量给

药。这种高剂量可能会引起恶心、呕吐及其他不希望的不良副作用。很多抗偏头痛药物经历系统前代谢及首过代谢。因此,据估计实际上仅2-10%的活性未改变的药物到达血流。实际上,此导致药物作为对于患者中的病症的治疗或预防的效用延迟。同样,鼻内给药抗偏头痛药受限于因低吸收及低生物利用度所致的显著局限性。

[0009] 也可获得用于治疗偏头痛的抗偏头痛药的可注射形式及鼻喷雾剂形式。虽然与其他非注射给药方法相比,将抗偏头痛药非胃肠道给药至血流中可允许较低的剂量,但为了注射而就医的不便或自行给药注射剂的问题是不言而喻的。

[0010] 以往偏头痛已通过使用利扎曲普坦 (rizatriptan)、舒马普坦 (sumatriptan)、佐米曲坦 (zolmitriptan) 或其他曲坦药物治疗。这些药物基本上已使用常规的剂型 (例如丸剂或胶囊剂) 给药或经由注射剂及鼻喷雾剂 (对于舒马普坦) 给药。经胃肠道 (GI) 给药的曲坦抗偏头痛药物成分的问题在于其具有约15%至40%的低GI生物利用度并引起GI刺激。此外,重要之处在于将这些药物迅速递送至患者以预防或治疗偏头痛发作并获得即时缓解。药物自剂型释放及给药后药物的生物利用度的延迟导致患者承受过多痛苦,此痛苦对于罹患偏头痛的患者尤其剧烈。因此,需要可有效治疗偏头痛的制剂,该制剂允许药物迅速释放并具有生物利用度,同时避免已知伴随给药抗偏头痛药物出现的GI刺激。已开发用于偏头痛的急性治疗的曲坦。这些药物可以依来曲普坦 (eletriptan)、夫罗曲坦 (frovatriptan)、舒马普坦、佐米曲坦、那拉曲坦 (naratriptan)、利扎曲普坦及阿莫曲坦 (almotriptan) 的片剂形式获得。这些产品意图以可高至每天5毫克至200毫克的最大量来服用。表1概述了曲坦产品的给药方案。

[0011] 表1. 曲坦给药方案

[0012]

通用名	剂量	品牌名	24小时最大剂量
阿莫曲坦	12.5毫克	Axert	12.5毫克
依来曲普坦	40毫克	Relpax	80毫克
夫罗曲坦	2.5毫克	Frova	7.5毫克
那拉曲坦	2.5毫克	Amerge	5.0毫克
利扎曲普坦	10毫克	Maxalt	30毫克
舒马普坦	100毫克	Imitrex	200毫克
舒马普坦注射剂	6毫克	Imitrex	6毫克
舒马普坦鼻喷雾剂	20毫克	Imitrex	40毫克
佐米曲坦	2.5毫克	Zomig	10毫克
佐米曲坦	5毫克	ZomigZMT	10毫克
佐米曲坦	5毫克	ZomigZMT	10毫克

[0013] 除非另有说明,否则为口服形式。

发明内容

[0014] 已发现水溶性基质,其可被并入用于置入口腔中的固体、薄膜或液体口服剂型中以作为选择性地经由口腔粘膜组织向患者有效递送和输送药物活性成分的工具。此水溶性基质系统经由口腔中的黏膜有效且迅速地将药物活性成分递送至身体中。虽然此系统可有

效递送药物活性成分,但此系统理想地适用于递送治疗或预防偏头痛的药物活性成分,尤其是曲坦,其包括依来曲普坦、夫罗曲坦、舒马普坦、佐米曲坦、那拉曲坦、利扎曲普坦及阿莫曲坦。用于口腔粘膜选择性递送的优选曲坦为利扎曲普坦、舒马普坦及佐米曲坦。

[0015] 本发明的口服剂型基质经由口腔中的黏膜绕过GI系统选择性地输送这些药物活性成分,从而避免GI刺激与活性成分在胃肠道中的失活。在无胃肠失活的情况下,需要较少活性成分即产生治疗结果。另外,本发明的口服剂型基质迅速地释放药物活性成分以快速输送至患者的血流中。在活性成分中并入具有约8至约16的组合亲水-亲油平衡值(HLB)的一种或多种蔗糖脂肪酸酯以形成基质,由此可促进选择性地经由口腔中的粘膜输送活性成分。蔗糖脂肪酸酯为有效的吸收促进剂。本发明的口服剂型基质产生改良的生物利用度及药物活性成分的递送,并迅速发挥对患者的治疗效用。迅速的释放及迅速有效的吸收对于罹患偏头痛的患者尤其重要。

[0016] 可将口服剂型基质、药物活性成分及蔗糖脂肪酸酯添加至其他成分中以产生含有有效量的药物活性成分的剂型,例如薄膜、快速释放固体(例如散剂或颗粒剂)、片剂以及液体,以减轻偏头痛及相关症状,或充当用于此目的的预防剂。根据本发明,当并入片剂、薄膜或其他固体剂型或固体剂量单位中时,此口服剂型基质可进一步包含聚乙烯吡咯烷酮及聚合海藻酸盐的聚合混合物。此固体剂型具有适合置入口腔中的尺寸。具体而言,此固体剂型尤其有利于给药抗偏头痛药,所述抗偏头痛药充当偏头痛的预防剂或治疗剂,或二者。

附图说明

[0017] 图1图示了由不含吸收促进剂且具有不同剂量的利扎曲普坦的三种液体剂型获得的给药后的血浆水平随时间的变化。

[0018] 图2图示了由含有相同量的利扎曲普坦及吸收促进剂的三种液体剂型获得的给药后的利扎曲普坦的血浆水平随时间的变化与含有相同量的利扎曲普坦但不含吸收促进剂的液体剂型相比较。

[0019] 图3图示了在给药制剂实施例29至34之后利扎曲普坦的血浆水平随时间的变化。

具体实施方式

[0020] 根据本发明,提供利用经由位于口腔中的粘膜进行选择吸收来向患者给药药物活性成分(也称为活性化合物)的新型递送基质。吸收为药物至血流中的移动。本发明构成一种基质,其可并入新型口服剂型例如薄膜或片剂及液体剂型中。术语口服剂型将包括但不限于口腔崩解片剂、糊剂、凝胶剂、液体、乳剂、薄膜、棒棒糖(lollipop)、锭剂、颊贴剂及齿龈贴剂、颗粒剂及散剂剂型。术语剂型或剂量单位将指基质(其包含药物活性成分及具有约8至约16、优选约9至约16的组合HLB的一种或多种蔗糖脂肪酸酯)与其他成分的组合,以形成用于置入患者口腔中的片剂、糊剂、凝胶剂、液体、乳剂、薄膜、棒棒糖、锭剂、颊贴剂及齿龈贴剂、颗粒剂及散剂剂型。剂型优选为水溶性的。该剂型含有分布于其中的有效量的药物活性成分。该剂型可任选地含有聚乙烯吡咯烷酮与聚合海藻酸盐的聚合混合物。当该剂型为固体时,其可能具有适于置入口腔中的轮廓。优选的固体剂型为薄膜(ODF)及片剂(ODT)。置入口腔中优选通过舌下或颊置入进行,这允许药物成分经由口腔中的粘膜选择性地递送至患者,从而绕过GI系统,且允许有效给药通常会导致GI刺激或在GI系统中被失活

的药物活性成分。已知化学类别曲坦中的抗偏头痛药导致GI刺激,且还已知其由于GI暴露而至少部分地被失活。在某些状况下,将剂型置于舌上,在此处也可发生吸收。本发明剂型起以快速且有效的方式向患者传递药物活性成分的载体装置的作用。优选地,液体剂型将置于舌下用于舌下吸收。当液体中仅存在药物活性成分与蔗糖脂肪酸酯时,基质为该剂型。

[0021] 本发明还涉及通过向患者口腔中给药口服单位剂型来减轻患者的偏头痛、丛集性头痛以及偏头痛及丛集性头痛的相关症状的方法。典型的偏头痛症状为令人痛苦的头痛,其可能在一侧且为脉冲性的,持续4至72小时。同时伴发恶心与呕吐,以及对强光的敏感度增加(畏光)及对噪音的敏感度增加(听觉过敏)。其中约有1/3的经历偏头痛的人会具有先兆,其中患者可能会感受到奇怪的光或难闻的气味。

[0022] 在本发明的一个实施方案中,药物活性成分为抗偏头痛药。优选的抗偏头痛药为选自由依来曲普坦、夫罗曲坦、舒马普坦、佐米曲坦、那拉曲坦、利扎曲普坦及阿莫曲坦或其药学上可接受的盐组成的组中的曲坦。本发明剂型中使用的活性成分的适当的药学上可接受的盐包括酸加成盐,其可例如通过混合本发明的药物活性成分溶液与药学上可接受的无毒酸(例如盐酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、草酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸)溶液而形成。这些抗偏头痛药以有效对抗偏头痛(通过治疗偏头痛及相关症状或预防偏头痛及相关症状发作)的量存在于剂型中。通过将此剂型置入患者口腔中,通过经由患者的口腔粘膜组织选择性吸收来递送该药物成分。在本发明的另一个实施方案中,将剂型置于舌上。在本发明的另一个实施方案中,将液体基质置于患者口腔中且保持在此处直至活性成分已被吸收。吸收可能需要约0.5分钟至约15分钟,优选约1分钟至约10分钟,且更优选1分钟至约5分钟。优选将液体剂型置于患者舌下的口腔中。液体剂型可通过自合适的喷雾装置喷入口腔中而施用,或以滴管、吸管或类似装置置于口腔中而施用。施用器为本领域中所熟知。优选每日一次或两次通过薄膜、片剂或液体给药。给药可根据患者年龄、病状的严重程度及特定活性成分而变化。

[0023] 当药物成分为曲坦时,曲坦以碱形式计以约1毫克至约100毫克的量存在于剂型中。当药物成分为阿莫曲坦时,其以碱形式计以约2.5毫克至约15毫克的量存在。当药物成分为利扎曲普坦时,其以碱形式计以约2.5毫克至约15毫克的量存在。当药物成分为那拉曲坦时,其以碱形式计以约1毫克至约5毫克的量存在。当药物成分为佐米曲坦时,其以碱形式计以约1毫克至约7.5毫克的量存在。当药物成分为舒马普坦时,其以碱形式计以约3毫克至约100毫克的量存在。优选地,舒马普坦以碱形式计以约3毫克至约50毫克的量存在;且更优选地,以碱形式计以约3毫克至约25毫克的量存在。当药物成分为夫罗曲坦时,其以碱形式计以约1毫克至约5毫克的量存在。当药物成分为依来曲普坦时,其以碱形式计以约10毫克至约30毫克的量存在。

[0024] 本文中所使用的术语“曲坦”包括围绕咪唑环设计的化合物,其在抑制偏头痛方面具有亲神经活性。这些物质包括此化合物的游离碱形式及此化合物的盐以及其所有的药理学上可接受的类似物、衍生物及化学改质形式,包括酸加成盐。除了氯化物以外,其他可接受的盐包括溴化物、碘化物、硫酸盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、葡糖酸盐、甲磺酸盐等。还包括“亲油离子对”形式的脂肪酸盐,通常为例如月桂酸盐、十二烷酸盐、肉豆蔻酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、椰油酸盐(coconoate)、山嵛酸盐、油酸盐、亚油酸盐、亚麻酸盐、二十碳五烯酸盐、二十碳六烯酸盐、

二十二碳五烯酸盐、二十二碳六烯酸盐及类廿烷酸。本发明化合物的其他适合的药学上可接受的盐包括酸加成盐,其可以例如通过混合本发明化合物的溶液与药学上可接受的无毒酸(例如盐酸、富马酸、乙酸、苯甲酸、草酸、碳酸或磷酸)的溶液而形成。利扎曲普坦的优选的药学上可接受的盐为草酸盐、琥珀酸盐、盐酸盐及苯甲酸盐。在偏头痛的治疗中,利扎曲普坦或其药学上可接受的盐的合适剂量水平为以碱形式计每天约0.05毫克/公斤至5毫克/公斤。一般而言,对于利扎曲普坦,形成单位剂型的薄膜含有一定量的利扎曲普坦或其药学上可接受的盐,其中所述量以碱形式计为约1毫克至约25毫克,优选以碱形式计为约2毫克至约20毫克,最优选以碱形式计为约2.5毫克至约15毫克。此单位剂量通常将根据患者的体型及体重以及医师为有效治疗和/或预防偏头痛的发作所需要的量而变化。

[0025] 在本发明的一个优选实施方案中,剂型为水溶性薄膜,其包含基质及聚乙烯吡咯烷酮与聚合海藻酸盐的聚合混合物。优选地,薄膜含有约5重量%至约95重量%的聚乙烯吡咯烷酮和约5重量%至约95重量%的聚合海藻酸盐,这两个重量均基于薄膜的重量。此薄膜由含有约5重量%至约95重量%的聚乙烯吡咯烷酮及约5重量%至约95重量%的聚合海藻酸盐的含水混合物形成,这两个重量均基于混合物的干重。海藻酸盐可为任何常规的药学上可接受的盐,优选为碱土金属盐,更优选为海藻酸钠。用于形成此薄膜的聚乙烯吡咯烷酮与聚合海藻酸盐均为水溶性。在含水混合物的形成中使用足量的水,以溶解聚乙烯吡咯烷酮及海藻酸盐。

[0026] 用于形成薄膜的聚乙烯吡咯烷酮具有约 1×10^3 道尔顿至约 1×10^8 道尔顿的分子量,聚合海藻酸盐具有约 1×10^3 道尔顿至约 1×10^7 道尔顿的分子量及约400cps至约900cps的粘度(在1重量%水溶液中进行测量)。在本发明的优选实施方案中,剂型为包含基质及支链淀粉的水溶性薄膜。支链淀粉通常具有约5,000道尔顿至约5,000,000道尔顿的分子量,且支链淀粉优选具有约10,000道尔顿至约800,000道尔顿的分子量。

[0027] 薄膜口服固体剂量单位具有约0.25平方厘米至约20平方厘米的表面积及约1毫克至约200毫克的重量,优选约1平方厘米至约10平方厘米的表面积及约10毫克至约500毫克的重量,优选约10毫克至约250毫克的重量。干燥的薄膜具有约0.01毫米至约5毫米、优选约0.05毫米至约2.5毫米的厚度。薄膜将在约0.25分钟至约15分钟内、优选约0.5分钟至约10分钟内溶解于口腔中。当药物组合物为片剂时,当置于口腔中时,其将在约0.25分钟至约15分钟内溶解。

[0028] 当药物组合物为薄膜时,所述薄膜优选含有占薄膜的约0.1重量%至约15重量%的量的的一种或多种吸收促进剂,更优选地,所述薄膜含有占薄膜的约1重量%至约10重量%的量的吸收促进剂。

[0029] 当药物组合物为片剂时,所述片剂优选含有占片剂的约0.1重量%至约20重量%的量的吸收促进剂,更优选地,所述片剂含有占片剂的约1重量%至约15重量%的量的吸收促进剂。

[0030] 当药物组合物为液体时,该液体含有占液体的约0.1重量%至约10重量%的量的吸收促进剂。

[0031] 在控制释放口服固体剂型薄膜或片剂中,聚合混合物中聚乙烯吡咯烷酮与聚合海藻酸盐的比例为约5:1至约1:3。通过选择聚乙烯吡咯烷酮与聚合海藻酸盐的不同比例可以控制薄膜的溶解时间。说明PVP与聚合海藻酸盐的比例对薄膜的作用的所报导的溶解时间

列于表1中。各溶解时间均表示六次测定的平均值。受试个体将薄膜置于其口中(颊或舌下)且测量直至完全溶解的时间。

[0032] 表1. 薄膜特征-溶解

[0033]

样品编号	A	B	C	D	E
PVP/海藻酸盐的比例	5:1	4:1	3:1	1:2	1:3
平均溶解时间(颊, 2.5平方厘米)	4分钟	6分钟	9分钟	17分钟	26分钟
平均溶解时间(舌下, 5平方厘米)	3.5分钟	4.5分钟	7分钟	14分钟	17分钟

[0034] 用于制备表1的薄膜的步骤描述于实施例1及实施例2中。PVP与聚合海藻酸盐的比例是通过实施例2、实施例2A、实施例2B、实施例3至实施例9中所说明的技术进行调节。在形成薄膜时,聚乙烯吡咯烷酮与聚合海藻酸盐在水溶液中混合,且将用于形成本发明剂型的其他物质(包括药物活性成分及吸收促进剂)混入此溶液中。

[0035] 聚乙烯吡咯烷酮的分子量越大,则由此制得的薄膜的药物释放时间将越长。此结果示于表3以及实施例7及实施例8中。实施例7含有的PVP:海藻酸盐比例为2:1且含有0.1620克的分子量为337,000道尔顿的PVP K60。实施例8含有的PVP:海藻酸盐比例为2:1且含有0.1620克的分子量为44,000至54,000道尔顿的PVP K30。实施例7具有11分15秒的颊释放时间及9分53秒的舌下释放时间。实施例8具有8分44秒的颊释放时间及6分34秒的舌下释放时间。两种制剂之间的唯一差异是PVP K60的分子量为337,000道尔顿,而相比之下,PVP K30的分子量为44,000道尔顿至54,000道尔顿。

[0036] 实际上,随着聚合混合物中聚合海藻酸盐与聚乙烯吡咯烷酮的比例增加,自所形成的薄膜的释放时间也将增加。通过改变聚乙烯吡咯烷酮的分子量及聚乙烯吡咯烷酮与聚合海藻酸盐的比例,可得到约1分钟至约1小时或更长的释放时间。

[0037] 其他聚合物可被并入基质中作为释放控制添加剂。合适的其他聚合物可选自包含羟基丙基甲基纤维素、羟基乙基纤维素、羟基丙基纤维素及聚乙二醇等聚合物的组中。优选地,羟基乙基纤维素可用于降低薄膜亲水性且使颊及舌下施用的溶解时间均增加至25分钟以上。也可包括羟基丙基甲基纤维素以降低薄膜亲水性,且同时使溶解时间减少至1-5分钟的范围。说明其他聚合物的释放控制作用的制剂见于实施例9至实施例13中。

[0038] 1. 单位剂型可能含有已知的药学上可接受的添加剂、调味剂、表面活性剂及佐剂。常规的增塑剂(例如甘油)的含量也可以多至约40%。可添加控制释放添加剂的具体实例例如羟基丙基甲基纤维素、羟基丙基纤维素及羟基乙基纤维素。在本发明组合物的相同形式中可存在常规的调味剂例如薄荷油、糖、或其他天然和人造甜味剂以及天然和人造调味剂。这些添加剂、调味剂、甜味剂、增塑剂、表面活性剂及佐剂可通过添加至用于形成薄膜的水溶液中或混入所述水溶液中而并入薄膜中。一般而言,期望这些试剂的含量为约0.1%至约20%。控制释放基质可含有一种或多种吸收促进剂,其存在的量可以为剂量单位(其可以为薄膜或片剂)的约0.1重量%至约20重量%、优选为约1重量%至约20重量%。

[0039] 当单位剂型进一步包含非离子表面活性剂时,组合的非离子表面活性剂与蔗糖脂肪酸酯具有约8至约17的组合HLB。

[0040] 本发明的固体口服剂型可用于输送任何期望的水溶性药物活性成分。本文中使用的术语“有效量”表示使患者产生期望的生物学或医学反应的药物或药物成分的量。根据本发明,有效量将根据所给药的药物成分及医师所期望的患者的期望的生物学反应或医学反应而变化。一般而言,可使用其他单位剂型中常规给药的药物活性成分的量,且通过本发明的单位剂型给药。可调节药物活性成分的剂量以考虑到因不同给药途径所导致的吸收差异。本文中使用的术语“选择性”意指所给药的药物成分的主要部分通过口腔中的粘膜而未通过胃肠道。

[0041] 本发明口服单位剂型中所用的优选药物成分为用于治疗或预防患者的偏头痛的药剂。本发明剂型中存在的量应为有效治疗或预防偏头痛的量。用于治疗或预防偏头痛的任何常规的水溶性药物成分均可以它们在其他口服剂型中常规使用的量使用。本发明口服单位剂型中所用的优选的偏头痛药剂为曲坦及其药学上可接受的盐,优选利扎曲普坦、舒马普坦、佐米曲坦或其药学上可接受的盐。这些优选的药剂为用于对抗偏头痛的已知药剂。特别优选的药剂为利扎曲普坦或其药学上可接受的盐,最优选为苯甲酸盐。

[0042] 本发明的单位口服剂型含有药学上可接受的粘膜穿透或渗透促进剂。这些药学上可接受的粘膜穿透或渗透促进剂是通过添加至用于形成薄膜或片剂的溶液或混入所述溶液中而并入薄膜或片剂中。这些药学上可接受的粘膜穿透或渗透促进剂总计的含量为剂型的约0.5重量%至约20重量%,优选为约1重量%至约20重量%,更优选为约1重量%至约10重量%,且最优选为约2%至约10%。优选的药学上可接受的粘膜穿透或渗透促进剂选自蔗糖酯,特别是蔗糖的C₁₂至C₂₀饱和脂肪酸酯。当基质(其为薄膜、口腔崩解片剂、液体、喷雾剂、糊剂、凝胶剂、口腔薄膜、棒棒糖、锭剂、颊贴剂及齿龈贴剂)中包含一种或一种以上蔗糖脂肪酸酯时,蔗糖脂肪酸酯的组合HLB将具有约8至约16的HLB;优选具有约9至约16的HLB且最优选具有约9.5至约16的HLB。优选的蔗糖脂肪酸酯选自由蔗糖硬脂酸酯、蔗糖棕榈酸酯、蔗糖月桂酸酯、蔗糖山嵛酸酯、蔗糖油酸酯及蔗糖芥酸酯组成的组中。表2列出蔗糖脂肪酸酯的HLB值及单酯含量。

[0043] 表2. 蔗糖脂肪酸酯的HLB值

[0044]

酯	商品名	HLB值	单酯含量
蔗糖硬脂酸酯	S-070	<1	<1%
	S-170	1	1%
	S-270	2	10%
	S-370	3	20%
	S-370 Fine	3	20%
	S-570	5	30%
	S-770	7	40%
	S-970	9	50%
	D-1809		
	S-1170	11	55%
	D-1811		
	S-1570	15	70%
	D-1815		
S-1670	16	75%	
D-1816			
蔗糖棕榈酸酯	p-170	1	1%
	P-1570	15	70%
	D-1615		
	P-1670	16	80%
D-1616			
蔗糖月桂酸酯	L-195	1	1%
	L-595	5	30%
	LWA-1570	15	70%
	L-1695	16	80%
	D-1216		
蔗糖山嵛酸酯	B-370	3	20%

[0045]

蔗糖油酸酯	O-170	1	1%
	OWA-1570	15	70%
蔗糖芥酸酯	ER-190	1	0%
	ER-290	2	2%
混合脂肪酸的蔗糖酯	POS-135	1	0%

[0046] 表面活性剂的亲水-亲油平衡 (HLB) 为其亲水性或亲油程度的度量,其通过计算分

子的不同区域的值而测定,如W.C.Griffin,“Classification of Surface-Active Agents by ‘HLB’”,Journal of the Society of Cosmetic Chemists 1(1949):311;及W.C.Griffin,“Calculation of HLB Values of Non-Ionic Surfactants”,Journal of the Society of Cosmetic Chemists 5(1954):259中所述。已提议其他方法,尤其是J.T.Davies,“A quantitative kinetic theory of emulsion type,I.Physical chemistry of the emulsifying agent”,Gas/Liquid and Liquid/Liquid Interface.Proceedings of the International Congress of Surface Activity (1957):426-438。所有这三份参考文献均援引加入本文。

[0047] 具有不同HLB值的组分的组合的HLB通过下式获得:

$$[0048] \quad \text{组份的组合的HLB} = \frac{\sum_{i=1}^n (H_i \times A_i)}{\sum_{i=1}^n (A_i)}$$

[0049] 其中, H_i 为单独的组分的HLB值,且 A_i 为单独的组分的量。

[0050] 优选的实施方案的基质可进一步包含非离子表面活性剂。优选的非离子表面活性剂可以为聚山梨醇酯及脱水山梨糖醇脂肪酸酯中的一种或多种。

[0051] 适用于本发明的聚山梨醇酯选自自由聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇及聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单油酸酯组成的组中。

[0052] 适用于本发明的脱水山梨糖醇脂肪酸酯选自自由脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯及脱水山梨糖醇单油酸酯组成的组中。

[0053] 本发明的基质可进一步包含选自自由甘油、姜油、桉油素及萜类组成的组中的第二吸收促进剂。优选的萜类包括柠檬烯、伞花烃、蒎烯(pellandrene)、水芹烯等。

[0054] 本发明的口服单位剂型通过形成基质与聚乙烯吡咯烷酮及聚合海藻酸盐的水溶液来制备。在制备薄膜时,将含有聚乙烯吡咯烷酮及海藻酸钠的水溶液与药学活性成分、增塑剂及药学上可接受的添加剂、调味剂、佐剂混合。随后,将混合物通过涂布及干燥(通常使用涂布机及流延机)而流延成薄膜。利用这些机器流延薄膜的任何常规的方法均可用于实施形成薄膜的步骤。将含有聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸钠、药学活性成分、增塑剂以及某些期望的药学上可接受的添加剂、调味剂、佐剂的含水混合物涂布在释放衬层(例如聚酯薄膜)上。任何常规的释放衬层均可用于此目的。释放衬层通常具有硅酮表面以在干燥之后促进薄膜的释放。在将含有聚乙烯吡咯烷酮与海藻酸盐聚合物的聚合混合物的水溶液涂布在释放衬层表面上之后,将经涂布的释放衬层加热至可干燥所涂布的溶液且允许聚乙烯吡咯烷酮与海藻酸盐形成聚合物薄膜(药物活性成分分布于其中,优选均一地分布于其中)的温度。通常,根据期望的薄膜厚度,可在约60°C至80°C或以上进行干燥。干燥时间可在10分钟至4小时范围内。聚乙烯吡咯烷酮与海藻酸钠聚合物膜的干燥及形成可通过常规的方法进行。一旦薄膜干燥,即将薄膜冲切成标准尺寸,且自释放衬层移除以制备口服单位剂型。一般而言,对于口服使用,薄膜形式的剂型具有约0.25平方厘米至约20平方厘米的表面积及约1毫克至约200毫克的重量,优选约1平方厘米至约10平方厘米的表面积及约10毫克至约

200毫克的重量,及约0.1毫米至约5毫米的厚度。

[0055] 在制备口腔崩解片剂时,蔗糖脂肪酸酯在约60°C的升高的温度下溶解于例如异丙醇的溶剂中。向该溶液中添加某些佐剂例如调味剂及非离子表面活性剂以形成溶液A。若将包括在片剂中,则通过溶解于水中来制备控制释放剂,例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)及海藻酸盐。掺入填充剂及甜味剂(例如甘露糖醇及蔗糖)以形成粉末B。在流化床造粒机中,将粉末B与溶液A及任选的PVP:海藻酸盐溶液一起进行喷雾。将混合物干燥直至完全干燥。随后将混合物通过20目筛或类似处理以制备颗粒(granulation)。此经造粒的PVP与药物活性成分(优选为曲坦)及其他干燥成分组合以形成最终制片用颗粒,所述其他干燥成分例如是粒度等同于通过60目筛的其他聚合物、甜味剂、润滑剂。随后,通过制药领域中熟知的技术制备具有适当尺寸及形状的片剂。迅速溶解于口腔中的片剂的形成是本领域中公知的。这样的片剂已例如描述于US 7,431,942;5,464,632;及5,026560中,将这些专利援引加入本文。

[0056] 液体剂型通过在水中溶解活性成分及吸收促进剂而制备。此液体剂型含有有效量的溶解于其中的药物活性成分。此液体剂型进一步包含一种或多种具有约8至约16,优选约9至约16且更优选约9.5至约16的组合HLB的蔗糖脂肪酸酯作为吸收促进剂。在本发明组合物的相同形式中可存在常规的调味剂例如薄荷油、天然及人造调味剂、糖或其他天然及人造甜味剂。这些添加剂、调味剂、增塑剂及佐剂可通过添加至水溶液中或混入水溶液中而并入液体剂型中。少量醇可能有助于获得这些组分的溶液。通常期望这些试剂的含量为约0.1%至约20%。调味剂定义为赋予另一物质以味道,从而改变溶质特征且使其变甜、酸、浓烈气味(tangy)等的物质。在欧盟及澳大利亚均承认的定义下,有三种主要类型的调味剂可用于食品中且适用于本发明:

[0057] 天然调味物质:通过物理、微生物学或酶促方法获自植物或动物原料的调味物质。其可以其天然状态使用或经加工供人类消费,但不得含有任何天然等同物调味物质或人造调味物质。

[0058] •天然等同物调味物质:通过合成获得或经由化学方法分离的调味物质,其与意图供人类消费的产品中天然存在的调味物质在化学上等同。其不得含有任何人造调味物质。

[0059] •人造调味物质:在意图供人类消费的天然产品中未鉴别的调味物质,不论该产品是否经过加工。

[0060] 在本发明中可包含将受益于在口腔中吸收(具体而言,舌下给药)的其他活性成分或药物。本发明中的术语“活性成分”是指在摄取和/或代谢之后具有期望的治疗作用或生理作用的化合物。治疗作用可能为提供不适的身体减轻(例如减少疼痛、酸反流或其他不适),且对决定情绪及行为的分子的脑化学具有影响的作用。当然,这些仅为治疗作用所意图的实例。本领域技术人员将容易地识别具有给定治疗作用或与给定治疗作用相关的具体药剂。

[0061] 活性成分可能为传统上用作药物且适用于经口腔给药的任何药剂。这些活性成分可能为维生素、化学治疗剂;抗真菌药;口服避孕药、烟碱或烟碱替代剂、镇痛药、肌肉松弛药、抗组胺药、减充血剂、麻醉剂、止咳药、利尿剂、抗炎药、抗生素、抗病毒剂、心理治疗剂、抗糖尿病药、性功能障碍药及心血管剂。

[0062] 通过使用经口溶解薄膜适用于递送以下类别的药物及非限定性实例及其相应的

盐,尤其是可能受益于快速的开始作用时间或具有低口服生物利用度的那些物质,包括:

- [0063] • 戒烟药:
- [0064] -烟碱、烟碱香糖 (nicotine polacrilex)、重酒石酸烟碱、盐酸烟碱及柠檬酸烟碱、马来酸烟碱或其混合物,其他盐烟碱替代剂;
- [0065] • 麻醉性镇痛药:
- [0066] -芬太尼 (Fentanyl)、氢吗啡酮、吗啡、舒芬太尼 (sufentanyl)、美沙酮、丁丙诺啡;
- [0067] • 麻醉剂:
- [0068] -利多卡因 (赛罗卡因 (xylocaine))、普鲁卡因 (procaine)、苯佐卡因;
- [0069] • 止咳药 (OTC手册上用于咳嗽、感冒、哮喘):
- [0070] -己雷琐辛 (hexylrescinol)、右旋吗啡 (dextromorphone);
- [0071] • 非麻醉性镇痛药,例如非甾体抗炎药 (NSAIDs):
- [0072] -对乙酰氨基酚、布洛芬、酮洛芬、吲哚美辛、阿司匹林 (低剂量用于心血管)、萘普生钠、酮咯酸、双氯芬酸、美洛昔康、吡罗昔康;
- [0073] • 勃起功能障碍:
- [0074] -西地那非、他达拉非、伐地那非;
- [0075] • 女性性功能障碍:
- [0076] -西地那非、他达拉非 (tadalafil)、伐地那非;
- [0077] • 抗组胺药:感冒及过敏
- [0078] -盐酸西替利嗪 (Cetirizine HCl)、氯雷他定、盐酸氯环嗪、马来酸氯苯那敏、马来酸右旋氯苯那敏、马来酸右旋溴苯那敏、柠檬酸苯海拉明、盐酸苯海拉明、琥珀酸多西拉敏、酒石酸苯茛胺、非尼拉敏、马来酸美吡拉敏、盐酸曲普利啶、盐酸松齐拉敏、富马酸氯马斯汀;
- [0079] • 咳嗽:
- [0080] -薄荷醇、樟脑、氢溴酸右美沙芬、愈创甘油醚、磷酸可待因、可待因;
- [0081] • 呼吸道病症:
- [0082] -盐酸伪麻黄碱、盐酸苯肾上腺素、愈创甘油醚、氢溴酸右美沙芬;
- [0083] • 喉咙痛:
- [0084] -苯佐卡因、薄荷醇、达克罗宁、苯酚;
- [0085] • 呼吸道病症:
- [0086] -麻黄碱;
- [0087] • 胃灼热及消化不良:
- [0088] -西咪替丁、尼扎替丁、法莫替丁、雷尼替丁、奥美拉唑;
- [0089] • 止吐药:
- [0090] -格拉司琼、昂丹司琼等、AZ-001、AZ-004、Levadex、Zelrix、VR-147、ROX-828、COL-144、BF-1、苯海拉明、东莨菪碱等;
- [0091] • 睡眠辅助剂:
- [0092] -唑吡坦、右佐匹克隆 (Lunesta)、札来普隆 (Sonata)、苯海拉明、多西拉敏、苯并二氮杂䓬 (例如艾司唑仑 (ProSom)、氟西洋 (Dalmane)、替马西洋 (Restoril)、三唑仑 (Halcion)、雷美替胺 (Ramelteon) (Rozerem));

- [0093] • 腹泻:
- [0094] -洛哌丁胺、消化酶(乳糖酶)、次水杨酸铋;
- [0095] • 口腔卫生:
- [0096] -西吡氯铵、度米芬(domiphen)、百里酚(thymol)、桉油精、水杨酸甲酯、薄荷醇、氟化亚锡、氟化钠、苯佐卡因、苯酚、二十二醇;
- [0097] • CGRP受体拮抗剂,如美国专利7,534,784中所述,该专利全文援引加入本文;
- [0098] • 偏头痛治疗:曲坦/CGRP;
- [0099] -利扎曲普坦、佐米曲坦;
- [0100] -替卡格泮(Telcagapant)、BIBN4096(奥塞格泮(Olcegepant))。
- [0101] 具有无需液体即可增强顺应性的给药便利性的其他药物可受益于以经口溶解薄膜递送,例如:
- [0102] • 激素替代药物:
- [0103] -雌二醇、睾酮;
- [0104] • 阿尔茨海默氏病:胆碱能药/胆碱酯酶抑制剂
- [0105] -多奈哌齐、加兰他敏(galantamine)、利伐斯的明(rivastigmine)、他克林(tacrin)、美金刚等及其盐。
- [0106] 咖啡因盐化合物例如柠檬酸咖啡因、苯甲酸钠咖啡因、水杨酸钠咖啡因(这些盐可能比咖啡因水溶性更大且苦味略轻)也可受益于以本发明的经口溶解薄膜或ODT递送。
- [0107] 实施例
- [0108] 以下实施例更详细地描述本发明的实施方案。
- [0109] 在实施例中,使用以下的成分的定义。
- [0110] 聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K90:M.W.=1000000-1500000
- [0111] K60:M.W.=337000
- [0112] K30:M.W.=44,000-54,000
- [0113] 可溶性聚乙烯吡咯烷酮(PVP)的平均分子量以在欧洲、日本及美国有效的药典中的K值来表示。其由在水中的相对粘度计算,且通常构成商品名的一部分。
- [0114] Kelvis:具有高粘度的海藻酸钠(760CPS@1%溶液),M.W=134,640
- [0115] Methocel K100(LV):羟基丙基甲基纤维素,MW=26000
- [0116] Methocel E4M:羟基丙基甲基纤维素,MW=93000
- [0117] Natrosol 250H:羟基乙基纤维素(HEC)为高粘度等级(1%溶液,1500-2500cps)。
- [0118] Manugel LBA:具有低粘度的海藻酸钠(10%溶液,500cps),M.W=15840
- [0119] Polyox WSR 205:高分子量(M.W.=600,000)水溶性树脂聚乙二醇
- [0120] 实施例1
- [0121] 基础溶液制备
- [0122] 为了简化混合操作,通过下列步骤制备“基础溶液”:将20克作为增溶剂的异丙醇与64克作为增塑剂的甘油混合,随后添加6.4克蔗糖酯(HLB11)、2.4克蔗糖酯(HLB5)、4克吐温80及0.8克司盘80作为渗透促进剂。将混合物在混合下缓和地加热至45°C-50°C。在溶液仍温热时,添加0.2克姜油及0.08克薄荷油作为调味剂,混合直至均一。冷却至室温后,会形成白色不透明糊状物。

[0123] 实施例2

[0124] PVP/海藻酸盐薄膜3:1

[0125] 将0.90克20%聚乙烯吡咯烷酮(PVP K90, M.W. = 1.0-1.5 × 10⁶)水溶液与3.0克2.0%高粘度海藻酸钠(Kelvis, 粘度=760cps@在1%溶液)水溶液混合,直至溶液均一。在混合这些物质的同时,添加0.245克上述“基础溶液”、0.0513克苯甲酸利扎曲普坦(14.53毫克苯甲酸利扎曲普坦等效于10毫克利扎曲普坦碱),及0.025克阿司帕坦作为掩味剂。在混合期间,确保溶液中所夹带的空气最小化。随后,在真空室中将最终的粘性混合物脱气直至其中无气泡。此粘性混合物此刻已准备好在涂布/干燥机上湿铸成薄膜。以下描述薄膜制造步骤。

[0126] 使用薄膜涂布/干燥机(Werner Mathis AG)流延薄膜。根据配比,将机器首先加热至40°C至80°C或更高(需要时)的特定温度。对于颊施用,湿薄膜厚度(刮刀与释放衬层表面顶部之间所设定的间隙)设定为1毫米,而对于舌下施用设定为2毫米,如通过测微仪所调节的。经脱气的粘性混合物自溶液容器倾于经拉伸的释放衬层(其经拉紧以形成平滑的平面)的横截面上。当准备涂布时,刮刀在涂布溶液上方缓慢牵引,这将均匀地铺展溶液以形成均一厚度的薄膜。流延于释放衬层上的湿薄膜立即进入设定在80°C的机器的干燥区中。取决于干薄膜厚度及其施用,用于颊施用的0.1毫米薄膜在80°C下的干燥时间为约20分钟。而用于舌下施用的0.2毫米厚度的薄膜的干燥时间将加倍或为约40分钟。

[0127] 随后,将经干燥的薄膜冲切成5平方厘米尺寸,厚度为0.1毫米及0.2毫米。0.1毫米目标薄膜(各为5平方厘米)的重量将为约50毫克,含有5毫克苯甲酸利扎曲普坦。0.2毫米目标薄膜(同样为5平方厘米)的重量将为100毫克,含有10毫克苯甲酸利扎曲普坦。

[0128] 实施例2A

[0129] PVP/海藻酸盐薄膜4:1

[0130] 将1.20克20%聚乙烯吡咯烷酮(PVP K90, M.W. = 1.0-1.5 × 10⁶)水溶液与3.0克2.0%高粘度海藻酸钠(Kelvis, 粘度=760cps@在1%溶液)水溶液混合,直至溶液均一。在混合这些物质的同时,添加0.245克上述“基础溶液”、0.0513克苯甲酸利扎曲普坦(14.53毫克苯甲酸利扎曲普坦等效于10毫克利扎曲普坦碱),及0.025克阿司帕坦作为掩味剂。在混合期间,确保溶液中所夹带的空气最小化。随后,在真空室中将最终的粘性混合物脱气直至其中无气泡。此粘性混合物此刻已准备好在涂布/干燥机上湿流延成薄膜。薄膜制造步骤如上文所述。

[0131] 0.1毫米目标薄膜(各为5平方厘米)的重量将为约50毫克,含有5毫克苯甲酸利扎曲普坦。0.2毫米目标薄膜(同样为5平方厘米)的重量将为100毫克,且含有10毫克苯甲酸利扎曲普坦。

[0132] 实施例2B

[0133] PVP/海藻酸盐薄膜5:1

[0134] 将1.50克20%聚乙烯吡咯烷酮(PVP K90, M.W. = 1.0-1.5 × 10⁶)水溶液与3.0克2.0%高粘度海藻酸钠(Kelvis, 粘度=760cps@在1%溶液)水溶液混合,直至溶液均一。在混合这些物质的同时,添加0.245克上述“基础溶液”、0.0513克苯甲酸利扎曲普坦(14.53毫克苯甲酸利扎曲普坦等效于10毫克利扎曲普坦碱),及0.025克阿司帕坦作为掩味剂。在混合期间,确保溶液中所夹带的空气最小化。随后,在真空室中将最终的粘性混合物脱气直至

其中无气泡。此粘性混合物此刻已准备好在涂布/干燥机上湿流延成薄膜。薄膜制造步骤如上文所述。

[0135] 随后,将经干燥的薄膜冲切成5平方厘米尺寸,厚度为0.1毫米及0.2毫米。0.1毫米目标薄膜(各为5平方厘米)的重量将为约50毫克,含有5毫克苯甲酸利扎曲普坦。0.2毫米目标薄膜(同样为5平方厘米)的重量将为100毫克,含有10毫克苯甲酸利扎曲普坦。

[0136] 实施例3

[0137] PVP/海藻酸盐薄膜2:1

[0138] 将0.80克20%PVP K90水溶液与4.0克2.0%Kelvis水溶液一起混合。在仍混合时,添加0.245克“基础溶液”、0.0513克苯甲酸利扎曲普坦及0.025克阿司帕坦。随后,在真空室中将所得的粘性混合物脱气直至其中无气泡,以供用于薄膜流延。薄膜制造步骤与上文实施例2相同。

[0139] 实施例4

[0140] PVP/海藻酸盐薄膜1:1

[0141] 首先,将0.60克20%PVP K90水溶液与6.0克2.0%Kelvis水溶液一起混合,随后与0.245克“基础溶液”、0.0513克苯甲酸利扎曲普坦及0.025克阿司帕坦混合。将混合物混合至均一并在真空室中脱气直至其中无气泡,以供用于薄膜流延。薄膜制造步骤与上文实施例2相同。

[0142] 实施例5

[0143] PVP/海藻酸盐薄膜1:2

[0144] 首先,将0.40克20%PVP K90水溶液与8.0克2.0%Kelvis水溶液一起混合,随后与0.2450克“基础溶液”、0.0513克苯甲酸利扎曲普坦及0.0250克阿司帕坦混合。将该混合物混合至均一,在真空室中脱气直至其中无气泡,以供用于薄膜流延。薄膜制造步骤与上文实施例2相同。

[0145] 实施例6

[0146] PVP/海藻酸盐薄膜1:3

[0147] 首先,将0.30克20%PVP K90水溶液与9.0克2%Kelvis水溶液一起混合,随后与0.245克“基础溶液”、0.0513克苯甲酸利扎曲普坦及0.025克阿司帕坦混合。随后将经脱气的混合物用于薄膜流延。薄膜制造步骤与上文实施例2相同。

[0148] 实施例7

[0149] PVP K60/海藻酸盐薄膜2:1

[0150] 首先,将0.46克35%PVP K60 (MW=337,000) 水溶液与1.0克8%低粘度海藻酸钠(Manugel LBA) 水溶液一起混合。此后,添加0.245克“基础溶液”、0.0513克苯甲酸利扎曲普坦及0.025克阿司帕坦。随后将经脱气的混合物用于薄膜流延。薄膜制造步骤与上文实施例2相同。

[0151] 实施例8

[0152] PVP K30/海藻酸盐薄膜2:1

[0153] 首先,将0.27克60%PVP K30 (MW=44,000-54,000) 水溶液与1.0克8%Manugel LBA水溶液一起混合。此后,添加0.245克“基础溶液”、0.0513克苯甲酸利扎曲普坦及0.025克阿司帕坦。随后将经脱气的混合物用于薄膜流延。薄膜制造步骤与上文实施例2相同。

[0154] 实施例9

[0155] PVP/海藻酸盐及HEC薄膜1:1

[0156] 首先,将0.60克20%K90水溶液、0.75克8%Manugel LBA水溶液与3.0克2%高粘度羟基乙基纤维素(Natrosol 250H)水溶液一起混合,直至其形成均一溶液。此后,在混合下添加0.245克“基础溶液”、0.0513克苯甲酸利扎曲普坦及0.025克阿司帕坦。随后,将经脱气的混合物用于薄膜流延。薄膜制造步骤与上文实施例2相同。

[0157] 实施例10

[0158] 高分子量PEG/海藻酸盐及HEC薄膜

[0159] 将2.0克4%聚乙二醇(Polyox WSR 205, MW=600000)水溶液、2.7克2%Natrosol 250H水溶液及1.35克8%Manugel LBA水溶液与0.245克“基础溶液”、0.0513克苯甲酸利扎曲普坦及0.025克阿司帕坦混合。随后,将经脱气的混合物用于薄膜流延。薄膜制造步骤与上文实施例2相同。

[0160] 实施例11

[0161] HPMC/PVP/海藻酸盐薄膜

[0162] 将1.66克6%羟基丙基甲基纤维素(Methocel K100, MW)水溶液、0.5克20%K90 PVP水溶液及0.5克8%Manugel LBA水溶液与0.245克“基础溶液”、0.0513克苯甲酸利扎曲普坦及0.025克阿司帕坦混合。随后,将经脱气的混合物用于薄膜流延。薄膜制造步骤与上文实施例2相同。

[0163] 实施例12

[0164] HPMC/PVP/海藻酸盐薄膜

[0165] 将0.66克6%羟基丙基甲基纤维素(Methocel K100, MW)水溶液、0.60克20%K90 PVP水溶液及1.00克8%Manugel LBA水溶液与0.245克“基础溶液”、0.0513克苯甲酸利扎曲普坦及0.025克阿司帕坦混合。随后,将经脱气的混合物用于薄膜流延。薄膜制造步骤与上文实施例2相同。

[0166] 实施例13

[0167] HPMC/PVP/海藻酸盐薄膜

[0168] 将0.66克6%羟基丙基甲基纤维素(Methocel K100, MW)水溶液、0.80克20%K90 PVP水溶液及0.50克8%Manugel LBA水溶液与0.245克“基础溶液”、0.0513克苯甲酸利扎曲普坦及0.025克阿司帕坦混合。随后,将经脱气的混合物用于薄膜流延。薄膜制造步骤与上文实施例2相同。

[0169] 实施例2-13的口腔内溶解结果

[0170] 使用经口薄膜进行活体内停留研究

[0171] 将厚度为0.02厘米的2.5平方厘米薄膜施用至6名健康志愿者的舌下。随后,在无任何吞咽及饮水的情况下测量薄膜在口腔中的停留时间。

[0172] 两个施用位点为口腔中的舌下及颊区域。各位点均用于测量单独的薄膜的停留。各实施例的平均溶解时间(以分钟计)显示于下表3中。此外,实施例中薄膜的外观及物理特性也列于下表中。

[0173] 表3.薄膜的平均溶解时间

[0174]

实施例	2	3	4	5	6	7	8
颊薄膜	8分56秒	15分68秒	16分33秒	17分31秒	26分36秒	11分15秒	8分44秒
舌下薄膜	6分66秒	N/A	13分21秒	14分34秒	16分58秒	9分53秒	6分34秒
干薄膜外观	淡褐色, 半透明	淡褐色, 半透明	淡褐色, 半透明	淡褐色, 半透明	不透明	半透明	半透明

[0175]

实施例	9	10	11	12	13
颊	5分23秒	2分35秒	5分10秒	2分25秒	2分12秒
舌下	4分14秒	2分55秒	3分15秒	2分10秒	1分55秒
干薄膜外观	半透明	半透明	半透明, 淡黄色	半透明, 淡黄色	半透明, 淡黄色

[0176] 以下为口腔崩解片剂(ODT)的制造方法。

[0177] 方法A(实施例14、15、16、17、19、20、21及22)

[0178] 1. 在60℃下,在水浴中用20毫升异丙醇溶解8克蔗糖酯HLB11(S-1170)及3克蔗糖酯HLB5(S-570)。随后与5克吐温-80及1克司盘-80混合。

[0179] 2. 将2.5克姜油及1克薄荷油与上述溶液混合成为溶液A。

[0180] 3. 通过用100毫升去离子水溶解5克PVP K30来制备PVP K30溶液。

[0181] 4. 将684克甘露糖醇与180克蔗糖混合成为粉末B。

[0182] 5. 在流化床造粒机中,将溶液A及PVP K30溶液喷雾至粉末B中。

[0183] 6. 继续在流化床造粒机中干燥所得混合物20分钟,直至其完全干燥。使经干燥的造粒产物通过20目筛。

[0184] 7. 使100克苯甲酸利扎曲普坦、5克CMS-Na、0.5克阿司帕坦及5克硬脂酸镁通过60目筛,且随后将其与上述干燥颗粒混合以产生最终制片用颗粒。

[0185] 8. 使用配有9毫米平面冲头的压片机制造每片重量为100毫克的片剂。

[0186] 方法B(实施例18)

[0187] 1. 在60℃下,在水浴中用20毫升异丙醇溶解8克蔗糖酯HLB11(S-1170)及3克蔗糖酯HLB5(S-570)。随后与5克吐温-80及1克司盘-80混合。

[0188] 2. 将2.5克姜油及1克薄荷油与上述溶液混合成为溶液A。

[0189] 3. 通过用100毫升去离子水溶解5克PVP K30来制备PVP K30溶液。

[0190] 4. 将684克甘露糖醇与180克蔗糖制成粉末B。

[0191] 5. 向粉末B中添加50克苯甲酸利扎曲普坦。

[0192] 6. 通过将溶液A及PVP K30溶液与粉末B混合来制备颗粒。

[0193] 7. 湿物料经由20目筛过筛,在60℃下干燥1.5-3小时。随后,使经干燥的颗粒通过20目筛以制备干燥颗粒。

[0194] 8. 使50克苯甲酸利扎曲普坦、5克CMS-Na、0.5克阿司帕坦及5克硬脂酸镁通过60目筛,且随后将其与上述干燥颗粒混合。

[0195] 9. 使用配有9毫米平面冲头的压片机将最终颗粒压制成每片重量为100毫克的片

剂。

[0196] 表4给出通过上述步骤制造的ODT片剂制剂。表5显示这些片剂在口腔中的溶解时间(ODT完全溶解的时间)。所有片剂均在少于3分30秒内溶解于口腔中。

[0197] 表6给出在37°C及50rpm搅拌转速下,在水中使用法定的USP步骤,使用USP装置2溶解测试获得的片剂溶解特征。在USP装置2溶解测试中,所有片剂均需要多于5分钟来完全溶解,其中一些片剂(实施例14-18)在30分钟时仍未完全溶解。在UPS测试中,通过测量溶液中利扎曲普坦的量来测定溶解百分比。

[0198] 表4.口腔崩解片剂实施例14至22的制剂

[0199]

实施例	14	15	16	17	18	19	20	21	22
苯甲酸利扎曲普坦	10	10	10	10	10	10	10	20	10
S-1170		0.4	0	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	1.6
S-570		0.2		0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.6
吐温 80	1	0.3		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1
司盘 80	0.7	0.05		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2

[0200]

姜油	0.25	0.25		0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5
阿司帕坦	0.04	0.04		0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.08
薄荷油	0.10	0.10		0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.2
CMC-Na	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
PVP K30	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
甘露糖醇/蔗糖(3:1)	86.41	87.26	88.5	86.41	86.41	186.41	86.41	76.41	84.32
硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
片剂重量,毫克	100	100	100	100	100	200	100	100	100
厚度(厘米)	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14	0.16	0.22	0.14	0.14
直径(厘米)	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
表面活性剂总和(%)	1.7	0.95	0	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	3.4
表面活性剂系统的HLB	10.59	10.72	---	10.72	10.72	10.72	10.72	10.72	10.72

[0201] 表5.ODT的口腔内溶解时间

[0202]

实施例	14	15	16	17	18	19	20	21	22
经口溶解时间 (大致分钟)	3分 06秒	3分 23秒	3分 07秒	3分 01秒	2分 40秒	2分 46秒	3分 08秒	2分 23秒	3分 09秒

[0203] 表6.ODT的溶解测试结果(在水中,37°C,50rpm)

[0204]

实施例		14	15	16	17	18	19	20	21	22
测试	时间 (分钟)	溶解%	%	%	%	%	%	%	%	%
溶解	2	22.31	45.65	32.30	21.54	23.32	36.06	25.06	11.53	24.50
	5	44.38	77.61	77.08	54.98	58.60	64.66	42.87	34.95	48.81
	8	60.71	81.62	76.90	77.73	89.47	98.40	69.72	60.04	74.46
	15	65.86	79.94	84.06	87.17	96.17	117.80	76.63	67.39	82.64
	30	78.94	81.58	81.29	91.93	94.08	117.77	95.97	68.22	100.52

[0205] 使用液体制剂的药代动力学研究

[0206] 将表7中所述的各溶液按照表8中给出的方案给药至一组6名成人。以选择的时间间隔通过液相色谱质谱步骤测量利扎曲普坦的血液浓度。

[0207] 样品MG100、MG050及MG033不含蔗糖脂肪酸酯。MG033A含有0.7%的具有为6.71的组合HLB的蔗糖脂肪酸酯。MG033B含有0.7%的具有为10.71的组合HLB的蔗糖脂肪酸酯。MG033C含有0.7%的具有为9.36的组合HLB的蔗糖脂肪酸酯,且还含有表面活性司盘-80及吐温-80,以及固有地含有少量桉油精的姜油。

[0208] 表9中所含的数据及图1及图2中图解说明的数据显示,含有利扎曲普坦及一种或多种蔗糖脂肪酸酯(具有约8至约16的组合HLB)的液体剂型的利扎曲普坦血浆浓度最高。MG033A至C具有相同量的活性成分利扎曲普坦,且各自给药相同剂量。与对照MG033(无吸收促进剂)及MG033A(具有吸收促进剂及6.71的HLB)相比,本发明溶液MG033B及MG033C的 C_{max} 较高。MG033C的给药后达到最大利扎曲普坦血液浓度的时间(T_{max})远远短于MG033及Mg033A。本发明溶液MG033B及MG033C的曲线下面积(AUC)值远远大于MG033及MG033A。本发明组合物MG033B及MG033C的曲线下面积显著大于MG100(无吸收促进剂)的AUC, MG100含有3倍于本发明组合物的利扎曲普坦量。市售ODT及可吞咽片剂的片剂AUC(表9)小于本发明制剂MG033A及MG033B。此现象在该两种片剂制剂的利扎曲普坦碱剂量为10毫克,而MG033A及MG033B的利扎曲普坦碱剂量为6.88毫克时尤其显著。出人意料地发现,在一段时间内给药或释放活性成分产生较高峰值及AUC血浆浓度。给药活性成分的优选方法将为经一段时间释放。优选治疗方法在约0.25分钟至约15分钟的一段时间内释放活性成分。更优选的治疗方法在约0.5分钟至约10分钟的一段时间内释放活性成分。认为至少1%至80%或以上的药物(F1)被递送至口腔粘膜且被口腔粘膜吸收,并被系统地吸收;且认为大于1%至80%的第二部分被递送至食管及胃肠道(GIT),且沿食管及胃肠道(GIT)的连续长度被吸收。其中第一部分(F1)迅速开始作用并产生改善的生物利用度。其中第二部分(F2)产生较长的作用持续时间及改善的生物利用度。其中,组合的F1及F2产生改善的生物利用度,如在这些研究中可见的。

[0209] 表7.液体剂型制剂

[0210]

组	A组			B组		
	实施例23 MG100	实施例24 MG050	实施例25 MG033	实施例26 MG033A	实施例27 MG033B	实施例28 MG033C
成分	%	%	%	%	%	%
苯甲酸利扎曲普坦	4.0	2.0	1.333	1.333	1.333	1.333
S-1170 (HLB11)	--	--	--	0.20	0.60	0.80

[0211]

S-970 (HLB9)	--	--	--	--	0.10	--
S-570 (HLB5)	--	--	--	0.50	--	0.30
吐温 80 (HLB15)	--	--	--	--	--	0.50
司盘 80 (HLB4.3)	--	--	--	--	--	0.10
姜油	--	--	--	--	--	0.25
乙醇	--	--	--	5.00	5.00	5.00
甘油	--	--	--	5.00	5.00	5.00
阿司帕坦	--	--	--	0.02	0.02	0.02
薄荷油				0.10	0.10	0.10
去离子水	QS 100毫升	QS 100毫升	QS 100毫升	QS 100毫升	QS 100毫升	QS 100毫升
蔗糖酯的HLB (总和)				6.71 (0.7)	10.71 (0.7)	9.36 (0.7)
所有促进剂的HLB (总和)				6.71 (0.7)	10.71 (0.7)	10.72 (1.7)

[0212] 表8. 给药方案

[0213]

组	制剂	剂量	给药
A	MG100	每分钟0.025毫升	10分钟(1毫克/分钟)
	MG050		20分钟(0.5毫克/分钟)
	MG033		30分钟(0.33毫克/分钟)
B	MG033A	每分钟0.025毫升	30分钟(0.33毫克/分钟)
	MG033B		
	MG033C		

[0214] 在表8的A组及B组中给药至各对象的总利扎曲普坦碱为6.88毫克。

[0215] 表9. 药代动力学参数

[0216]

测试制剂		药代动力学参数 (对于溶液, n=6; 对于口服, n=27)				
		C_{max} (纳克/毫升)	T_{max} (小时)	$T_{1/2}$ (小时)	AUC ₀₋₂ (纳克/毫升* 小时)	AUC _{0-∞} (纳克/毫升* 小时)
A组	MG100	23.22	1.25	2.59	47.15	82.89
	MG050	14.61	1.71	2.52	28.91	57.78
	MG033	18.88	1.42	3.09	18.91	73.24

[0217]

B组	MG033A	17.24	1.92	3.60	16.86	69.92
	MG033B	27.08	2.08	2.52	24.82	97.12
	MG033C	38.63	1.63	2.00	36.79	132.33
口服* (10毫克)	ODT片剂					
		20.94	1.58	N/A	18.83	66.13
		27.29	0.84	N/A	30.03	69.88

[0218] *根据Swan等人, J Clin Pharmacol 2006;46:172-178改适, 将该文献援引加入本文中。

[0219] 设计在人类中的随机化、单剂量、三时段交叉、单中心研究, 以比较经舌下途径给药的六(6)种不同的利扎曲普坦ODF制剂的药代动力学特征。所有ODF均含有14.53毫克苯甲酸利扎曲普坦(等效于10毫克利扎曲普坦), 而在其ODF薄膜设计方面不同。总共十八(18)名健康女性对象被征募进行研究。将这些对象随机分配至A组或B组中, 每组中各有九(9)名研究对象。在三个给药时段中的每一时段, 每名对象接受三种不同的利扎曲普坦ODF样本之一: 实施例29、实施例30及实施例31用于A组对象; 实施例32、实施例33及实施例34用于B组对象。给予三(3)种制剂的顺序根据随机方案安排。各给药时段之间的清除期为72小时。

[0220] 在给药之前, 所有对象均禁食整夜或禁食至少8小时, 且在给药之后再进一步禁食4小时。给药前2小时及给药后2小时内, 研究对象避免饮用水。要求这些个体在研究之前至少3天及在整个研究期间不得摄取含咖啡因的饮料或食物。在各个时段中的给药日期间, 向对象提供标准膳食。

[0221] 用于此药代动力学(PK)研究中的所有利扎曲普坦ODF样本均根据Good Manufacturing Practice(GMP)的准则制造及供应。

[0222] 六(6)个研究供应样品(称为实施例29、实施例30、实施例31、实施例32、实施例33及实施例34)均制成含有14.53毫克苯甲酸利扎曲普坦(等效于10毫克利扎曲普坦)。然而, 这些ODF制剂经调配成包含不同成膜组分及薄膜纹理设计。实施例30、实施例31、实施例32及实施例33的研究供应样品(其包括10%苯甲酸利扎曲普坦)制备成两片相同的ODF薄膜, 每片薄膜的尺寸为5平方厘米或总共为10平方厘米(总重量为145毫克)。实施例29(14.5%苯甲酸利扎曲普坦)也制备成两(2)片ODF薄膜, 每片尺寸为3.45平方厘米或总共为6.9平方

厘米(重量为100毫克)。实施例34(14.5%苯甲酸利扎曲普坦)制备成单片ODF薄膜,该ODF薄膜的尺寸为5平方厘米(重量为100毫克)。制剂组合物及六(6)种ODF制剂的尺寸显示于表10及表11中。

[0223] 表10.利扎曲普坦口服崩解薄膜(ODF)的制剂

[0224]

ODF	实施例29	实施例30	实施例31
目标薄膜尺寸:	100毫克/ 6.9平方厘米	145毫克/ 10平方厘米	145毫克/ 10平方厘米
成分	毫克	毫克	毫克
苯甲酸利扎曲普坦	14.50	14.53	14.53
支链淀粉	69.29	109.61	110.34
刺槐豆胶	0.00	0.00	0.00
PVP-K90	0.00	0.00	0.00
海藻酸钠(Manugel)	0.00	0.00	0.00
三氯半乳糖	1.00	1.45	1.45
甘油	8.00	11.62	11.62
S1170	4.00	4.36	4.36
吐温 80	2.00	2.18	2.18
司盘 80	0.40	0.36	0.36
薄荷油	0.30	0.44	0.44
薄荷醇	0.50	0.73	0
FD & C Green #3	0.0100	0.0145	0.0145
薄膜重量(毫克)	100.00	145.30	145.30

[0225] 表11.利扎曲普坦口服崩解薄膜的制剂

[0226]

ODF	实施例32	实施例33	实施例34
目标薄膜尺寸:	145毫克/ 10平方厘米	145毫克/ 10平方厘米	100毫克/ 5平方厘米
成分	毫克	毫克	毫克
苯甲酸利扎曲普坦	14.5	14.53	14.54
支链淀粉	108.9	0.00	34.25
刺槐豆胶	0.73	0.00	0.00
PVP-K90	0.00	86.87	0.00
海藻酸钠(Manugel)	0.00	22.74	35.00
三氯半乳糖	1.45	1.45	1.00
甘油	11.62	11.62	8.00

[0227]

S1170	4.36	4.36	4.00
吐温 80	2.18	2.18	2.00
司盘 80	0.36	0.36	0.40
薄荷油	0.44	0.44	0.30
薄荷醇	0.73	0.73	0.50
FD & C Green #3	0.0145	0.0145	0.01
薄膜重量(毫克)	145.3	145.30	100.00

[0228] 剂量及给药

[0229] 将ODF样本的所有研究样品以向舌下区域施用单剂量的方式给药至研究对象。将实施例29至实施例33的ODF样品通过将两片ODF薄膜堆迭在一起来给药。实施例34ODF以单片形式施用。对象在无水情况下经舌下给药ODF,且在给药前2小时及给药后2小时内不允许饮用水。在给药期间,要求所有对象尽其最大努力保持ODF薄膜持续位于舌下,且避免舔到薄膜,且不能吞咽唾液,直至薄膜溶解。

[0230] 血液取样及药代动力学分析

[0231] 采集生物学样品

[0232] 在各研究时段中,在指定时间采集5毫升全血样品:0分钟(给药前)、给药后15分钟、30分钟及45分钟、1小时、1.33小时、1.67小时、2小时、3小时、4小时、6小时、8小时及12小时。取样时间可在上述时间点±2分钟内变化。采集之后,将血液样品储存于冰-水浴中。取样之后5分钟内,在3,000g下离心血液样品8分钟。将各所得血浆样品分成两部分,一部分用于药物浓度分析,另一部分储存于-20℃下。

[0233] 药代动力学参数

[0234] 利扎曲普坦的血浆浓度使用经验证的LC/MS-MS生物分析法来测定。

[0235] 此研究中所分析的药代动力学参数包括:所有六种制剂的AUC_{0-1h}、AUC_{0-2h}、T_{max}、

C_{\max} 、 $T_{1/2}$ 、 AUC_{0-t} ，及 $AUC_{0-\infty}$ 。参考先前对Maxalt®ODT⁷的药代动力学研究，此研究中的药代动力学分析的研究终点分成三(3)类：(1)主要终点—— AUC_{0-1h} 及 AUC_{0-2h} ；(2)次要终点—— T_{\max} ；及(3)探索终点—— C_{\max} 及 $AUC_{0-\infty}$ 。

[0236] 统计学分析

[0237] 参数 C_{\max} 及AUC (包括 AUC_{0-1h} 、 AUC_{0-2h} 及 AUC_{0-t} 及 $AUC_{0-\infty}$)均以几何平均值报导，且在转换成对数标度之后，用方差分析(ANOVA)进行分析来逐对比较各制剂。 T_{\max} 与 $T_{1/2}$ 均以平均值及中位值报导。研究样本的中值 T_{\max} 或 $T_{1/2}$ 的逐对比较使用Wilcoxon符号秩检验(Wilcoxon signed rank test)进行。药代动力学参数是使用DAS 2.0版软件分析，统计学分析使用SAS 9.13进行。

[0238] 口腔停留时间

[0239] 由研究对象观察且报告每次施用ODF制剂的口腔停留时间。口腔停留时间度量薄膜在舌下区域中完全溶解的时间。薄膜完全溶解必须经研究人员确认，研究人员证实在舌下及周围区域中无显著的溶解薄膜的凝胶状颗粒残存。使用student t检验(student t-test)比较各ODF制剂之间的平均口腔停留时间值。

[0240] 口味

[0241] 在此研究中还评价了ODF制剂的口味。要求对象根据10点标度对被研究的薄膜的甜或苦的程度评分，且报告其自所给药的药物感觉到的任何口味。10点标度为1至10，包括：1=极苦；2=中度苦；3=苦；4=有点苦；5=普通，几乎不苦；6=普通，几乎不甜；7=有点甜；8=甜；9=中度甜；及10=极甜。单独的口味评价结果列于表中，且使用student t检验比较样本之间的平均口味得分。

[0242] 药代动力学

[0243] 此药代动力学研究的终点总结于表12中。所有ODF实施例29至34均显示利扎曲普坦的吸收显著改善的药物浓度特征曲线，且与Maxalt®ODT所报导的值相比时，显示出较高的 AUC_{0-1h} 、 AUC_{0-2h} 及 $AUC_{0-\infty}$ 值。ODF制剂的几何平均 AUC_{0-2h} 值为Maxalt®ODT的2至2.5倍。结果还表明，ODF制剂显示出在舌下给药之后利扎曲普坦的快速吸收。在六(6)种研究样本中，实施例30显示最高的 AUC_{0-1h} 及 AUC_{0-2h} 值(所指定的主要终点)。

[0244] 通过分析在单独的对象中所观察的血浆特征，有趣地发现，在给药ODF制剂的大多数情况下(76%，41/54)存在两(2)个吸收峰。ODF的双峰血浆特征主要可归因于利扎曲普坦经由i)口腔/舌下及ii)胃肠道的两(2)部分吸收。对于实施例29至34，在具有双峰特征的对象中，第一峰的中值出现时间(本文中定义为 $T_{\max-1}$)为0.75小时至1小时，第二峰的中值出现时间(本文中定义为 $T_{\max-2}$)为1.8小时至3小时(表12)。

[0245] 表12. NAL1606ODF样本观察到的药代动力学参数的研究终点

[0246]

终点	实施例 29	实施例 30	实施例 31	实施例 32	实施例 33	实施例 34	Maxalt® ODT
主要终点							
几何平均值 (纳克/毫升·小时)							
AUC _{0-1h 0-1h}	10.63	13.28	12.29	11.14	10.67	9.11	2.92
AUC _{0-1h 0-2h}	44.70	46.03	38.02	36.75	37.04	36.41	18.83
次要终点							
T _{max(小时)}							
中位值	1.67	2.00	2.00	2.00	1.67	2.00	2.92
平均值	1.67	1.89	2.01	2.11	1.53	2.37	18.83
T _{max-1(小时)*}							
中位值	0.75	1.00	0.88	1.00	1.00	0.88	1.33
平均值	0.88	0.79	0.93	1.08	1.18	0.94	1.58
T _{max-2(小时)*}							
中位值	2.00	2.00	3.00	2.50	1.84	3.00	
平均值	2.05	2.00	2.58	2.46	2.28	2.72	
探索终点							
几何平均值							
AUC _{0-1h 0-} (纳克/毫升·小时)	180.96	158.40	149.70	132.75	123.99	150.22	66.13
C _{Max} (纳克/毫升·小时)	45.22	39.12	36.05	32.50	30.81	32.24	
C _{Max} ⁻¹ (纳克/毫升·小时)	39.00	35.38	25.93	24.95	30.98	26.47	20.94
C _{Max} ⁻² (纳克/毫升·小时)*	43.52	38.08	33.66	28.98	28.95	30.97	

[0247] *对于计算T_{max-1}、T_{max-2}、C_{max-1}及C_{max-2},对象N=6、7或8

[0248] **数据来自Swan S (2006)

[0249] 在所有对象中,所有实施例29至34均在0.5小时达到高于10纳克/毫升的平均利扎曲普坦血浆浓度,且在0.75小时达到约20纳克/毫升或更高。平均血浆浓度在1至2小时期间保持在24纳克/毫升至35纳克/毫升范围内,且在3至4小时期间保持在19纳克/毫升至32纳克/毫升范围内,随后在6小时下降至约10纳克/毫升(图3)。可见,实施例29与实施例30在整个1至3小时的时间内均达到30纳克/毫升或更高的血浆利扎曲普坦浓度。结果表明,在单剂量给药之后,ODF能够在早至30至45分钟内显示出疼痛开始减轻,且可提供至少4至6小时的长期治疗作用。换言之,与Maxalt® ODT相比,该ODF在功效作用方面可提供更长的持续时间。

[0250] 主要终点:曲线下面积——AUC_{0-1h}及AUC_{0-4h}

[0251] 在六(6)种ODF制剂中,实施例30显示最高的几何平均AUC_{0-1h}值(13.28纳克/毫

升·小时)及几何平均 AUC_{0-2h} 值(46.03纳克/毫升·小时)。对于其他五(5)种ODF样本, AUC_{0-1h} 在9.11纳克/毫升·小时至12.29纳克/毫升·小时范围内, AUC_{0-2h} 在36.41纳克/毫升·小时至44.70纳克/毫升·小时范围内(表12)。在逐对比较所有样本时,在 AUC_{0-1h} 及 AUC_{0-2h} 中无统计学显著差异($p>0.05$)。然而,所有六(6)种ODF制剂的 AUC_{0-1h} 及 AUC_{0-2h} 值均显著高于在文献中关于Maxalt[®] ODT所报导的值,所述值分别为2.92纳克/毫升·小时及18.83纳克/毫升·小时。如Swan在关于Maxalt[®]7的 药代动力学的报导(2006)中所述,与 T_{max} 本身相比,截至 T_{max} 附近的特定时间点的AUC值(AUC_{0-1h} 及 AUC_{0-2h})将为用以评价吸收速率的更有意义的替代物。在前两小时内所观察的ODF制剂的AUC值结果显示,与Maxalt[®] ODT相比,其可更快开始作用,并可提供改善的利扎曲普坦生物利用度。

[0252] 次要终点: T_{max} 、 T_{max-1} 及 T_{max-2}

[0253] 对于实施例29及实施例32,ODF制剂的中位 T_{max} 值为1.67小时,且对于实施例30、31、32及34,ODF制剂的中位 T_{max} 值为2小时(表12)。这些中位 T_{max} 值与Maxalt[®] ODT的处方信息中所报导的值(1.6至2.5小时)相当。然而,如先前所论述,在舌下给药ODF的大部分情况下,观察到“双峰”血浆特征(图1)。为进行分析,鉴别在血浆特征中具有双峰的个体,且分析达到该两个峰值的各时间值(第一峰值, T_{max-1} ;及第二峰值, T_{max-2})及相应的最大峰浓度(分别为 C_{max-1} 及 C_{max-2}) (表11.6.1及11.6.2)。在这些样本中,第一峰值通常出现在给药后第一小时内,中位 T_{max-1} 值为0.75小时至1小时。第二峰值通常在第一峰值之后1至2小时出现,显示中位 T_{max-2} 值在1.8小时至3小时范围内。由于第一峰显示峰浓度值(C_{max-1}) 在25纳克/毫升至39纳克/毫升范围内,这些值为被认为足够高以产生治疗作用的血浆浓度,因此,也应考虑所观察的 T_{max-1} 值(0.75小时至1小时)具有临床意义。早期 T_{max-1} 值的观察结果与先前论述的显著较高 AUC_{0-1h} 及 AUC_{0-2h} 值的结果协作,从而有力地支持ODF的快速开始作用特征。根据统计学分析,这些样本之间的中位 T_{max} 比较并无显著差异($p>0.05$) (表11.12)。

[0254] 探索终点: $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 、 C_{max-1} 及 C_{max-2}

[0255] 如表12所概述,所报导的ODF的 $AUC_{0-\infty}$ 值的几何平均值为最小123.99纳克/毫升·小时(NAL1606-205)至最大180.96纳克/毫升·小时(实施例29)范围内。当与对于Maxalt[®] ODT所报导的 $AUC_{0-\infty}$ 值66.13纳克/毫升·小时相比时,该 $AUC_{0-\infty}$ 值为两倍以上。结果表明,与Maxalt[®] ODT相比,该ODF显示由于药物吸收增强而显著改善的利扎曲普坦生物利用度。ODF制剂的几何平均 C_{max} 值显示30.81纳克/毫升(实施例33)至45.22纳克/毫升(实施例29)的范围。所报导的 C_{max-1} 值(第一峰的最大浓度)在24.95纳克/毫升(实施例32)至39.00纳克/毫升(实施例29)范围内。 C_{max-2} 值(第二峰的最大浓度)略高于 C_{max-1} ,在28.95纳克/毫升(NAL1606-205)至43.52纳克/毫升(实施例29)范围内。在六(6)种研究制剂中,实施例29显示最高的 C_{max} 、 C_{max-1} 及 C_{max-2} 。在实施例29与实施例33之间,在 $AUC_{0-\infty}$ 及 C_{max} 值中均存在统计学显著差异(各 $p<0.05$),而在其他样本之间进行参数的其他逐对统计学比较时,差异并不显著。

[0256] 其他药代动力学参数

[0257] 平均 $T_{1/2}$ 在1.77小时(实施例32)至2小时(实施例29)范围内。在六(6)种ODF制剂中, AUC_{0-t} 值的秩与 $AUC_{0-\infty}$ 值所观察的秩同级。

[0258] 口腔停留时间

[0259] 在此研究中测定ODF制剂在舌下给药之后的口腔停留时间。口腔停留时间是指ODF在口腔中充分且完全溶解所需的时间。ODF的充分且完全溶解定义为在口腔中未残留显著的溶解薄膜的凝胶状颗粒,而不是简单的薄膜片的分解。在舌下施用之后,通常可能需要约1至2分钟来使整片ODF在口腔中崩解,但发现其完全溶解将需要更长时间。在此研究中,ODF的平均口腔停留时间在 5.2 ± 1.5 分钟(实施例29)至 8.1 ± 1.1 分钟(实施例33)范围内。总体而言,所有定剂量给药($n=54$)的口腔停留时间平均为6.6分钟(最大10.5分钟;最小3分钟)。

[0260] 在先前报导的液体制剂的药代动力学研究(上文的表7、表8及表9)中,结论为将需要若干分钟至多至10分钟的口腔停留时间,而非迅速地瞬时溶解,以更快开始作用且产生改善的药物吸收。此研究的结果进一步验证这些发现。在实施例29情况下的较小ODF薄膜及在实施例34情况下的单一ODF薄膜显示在口腔中相对更快溶解,二者的平均口腔停留时间均显著不同于实施例33($p < 0.05$)。在口腔停留时间方面的所有其他ODF比较均未显示统计学显著差异($p > 0.05$)。

[0261] 口味评价

[0262] 根据苦/甜10点标度评价ODF制剂的口味,该标度在1(极苦)至10(极甜)范围内评分。结果显示,平均口味得分的范围为 4.9 ± 1.9 (实施例34)至 6.7 ± 1.7 (实施例32),但在样本之间无统计学差异。总体而言,在所有定剂量给药($n=54$)中,76%的对象报告5至10的分数,表示ODF制剂为普通至甜味的口味。对于10%负荷制剂,即实施例30、31、32及33,感普通至甜味的口味的对象百分比增加至83%。

[0263] 此研究的制剂含有薄荷及薄荷醇作为调味剂。ODF的口味可通过改变制剂中所用的调味剂的类型而变化。

[0264] 实施例35至46的物理尺寸:

[0265] 实施例35: NAL1606-211, 尺寸2厘米×5厘米, 厚度80-120微米, 重量145.3毫克。

[0266] 实施例36: 批号103-6, 尺寸2厘米×1.8厘米, 厚度80-120微米, 重量40.0毫克。

[0267] 实施例37: 批号103-11, 尺寸2厘米×1.8厘米, 厚度80-120微米, 重量40.0毫克。

[0268] 实施例38: 批号103-22, 尺寸2厘米×2厘米, 厚度80-120微米, 重量50.0毫克。

[0269] 实施例39: NAL1619, 3厘米×4.5厘米, 厚度80-120微米, 重量200毫克。

[0270] 实施例40: NAL6011-西替利嗪, 2厘米×3.5厘米, 厚度80-120微米, 重量100毫克。

[0271] 实施例41: NAL1610-佐米曲坦, 2厘米×2厘米, 厚度80-120微米, 重量50.0毫克。

[0272] 实施例42: NAL1622-舒马普坦, 3厘米×4.5厘米, 厚度80-120微米, 重量200毫克。

[0273] 实施例43: NAL1617K-酮洛芬, 2厘米×5厘米, 厚度80-120微米, 重量150毫克。

[0274] 以上厚度及尺寸大致为测量平均值。以下3个实施例为预计值。

[0275] (预计) 实施例44: NAL8817-多奈哌齐(Donepezil), 2厘米×2厘米, 厚度80-120微米, 重量50.0毫克。

[0276] (预计) 实施例45: NAL1239-芬太尼, 2厘米×1.2厘米, 厚度80-120微米, 重量31毫克。

[0277] 实施例46: NAL1606-高粘度: 2厘米×5厘米, 厚度80-120微米, 重量145.3毫克。

[0278] 实施例35: NAL1606苯甲酸利扎曲普坦ODF

[0279] 表13. 制剂NAL1606-211

[0280]

ODF	NAL1606-211						
尺寸/厚度	2厘米×5 厘米/100 微米						
重量(毫克)	145.3毫克						
	干薄膜	干薄膜	湿制剂	可操作 制剂	操作湿制 剂		100克
成分	毫克	重量%	毫克	毫克	毫克	%	
苯甲酸利扎曲普坦	14.53	10%	14.53	14.53	14.53	2.52%	2.52
支链淀粉	102.49	70.54%	102.49	512毫克 20%溶液	512	89.03%	89.03
纯水*	0.00	0.00%	412.87	0.00			
三氯半乳糖	1.74	1.20%	1.74	1.74	1.74	0.30%	0.30
醇*	0.00	0.00%	17.44	17.44	43.95	7.64%	7.64克中 间混 合物
甘油	17.44	12.00%	17.44	17.44			
蔗糖脂肪酸酯 D-1811	4.36	3.00%	4.36	4.36			
聚山梨醇酯80(吐温 80)	2.18	1.50%	2.18	2.18			
脱水山梨糖醇单油酸 酯(司盘 80)	0.36	0.25%	0.36	0.36			
樱桃调味剂	0.73	0.50%	0.73	0.73			
留兰香油	0.36	0.25%	0.36	0.36			
薄荷油	0.36	0.25%	0.36	0.36			
薄荷醇	0.73	0.50%	0.73	0.73			
FD & C Green #3	0.0145	0.01%	0.0145	2.9毫克 0.5%溶液	2.906	0.50%	0.50
薄膜重量	145.30	100.00%	575.61		575.61	100.00%	100

[0281] 表14. 预混物A:

[0282]

中间成分	重量(g)
乙醇	6
甘油	6
蔗糖脂肪酸酯D-1811	1.5
聚山梨醇酯80(吐温 80)	0.75

[0283]

脱水山梨糖醇单油酸酯(司盘 80)	0.125
樱桃调味剂	0.25
留兰香油	0.125
薄荷油	0.125
薄荷醇	0.25

[0284] NAL1606利扎曲普坦ODF的制造步骤

[0285] (剂量浓度:10毫克):

[0286] 1. 预混物A (中间混合物): 在60℃下将蔗糖脂肪酸酯D1811、甘油、吐温80、司盘80、樱桃调味剂、留兰香油、薄荷油、薄荷醇与乙醇一起溶解且充分混合。

[0287] 2. 预混物B (20%支链淀粉溶液): 在60℃下将支链淀粉 (17.97克) 溶解于水 (72.11克) 中且充分混合。

[0288] 3. 预混物C (0.5%FD&C Green#3): 将0.1克FD&C#3溶解于19.9克水中, 充分混合。

[0289] 4. 溶液D: 向预混物B中添加苯甲酸利扎曲普坦, 充分混合。

[0290] 5. 溶液E: 向溶液D中添加三氯半乳糖, 充分混合。

[0291] 6. 溶液F: 向溶液E中添加预混物A, 在约60℃下充分混合。

[0292] 7. 涂布溶液: 向溶液F中添加0.5克预混物C, 在约60℃下充分混合。

[0293] 8. 混合后, 彻底将涂布溶液脱气。

[0294] 成膜方法:

[0295] 1. 使用Werner Mathis AG涂布机流延薄膜。首先将该机器加热至80℃。将湿薄膜厚度(刮刀与PET薄膜表面顶部之间所设定的间隙) 设定为约0.7毫米至约1.0毫米。

[0296] 2. 安装PET薄膜以形成平滑表面。

[0297] 3. 将经脱气的涂布溶液自溶液容器倾至PET薄膜的横截面上。

[0298] 4. 当准备涂布时, 刮刀在涂布溶液上方缓慢牵引, 这将均匀地铺展溶液以形成均一厚度的薄膜。

[0299] 5. 在PET薄膜上所流延的湿薄膜立即进入设定在约80℃的机器干燥区, 持续20分钟。

[0300] 6. 随后将经干燥的薄膜切成尺寸为2厘米×5厘米的小薄膜。

[0301] 7. 为进行PK (药代动力学) 研究, 将该2厘米×5厘米薄膜进一步切成2个相同的片, 各为2厘米×2.5厘米。

[0302] 实施例36. NAL2762烟碱ODF

[0303] 表15. 制剂NAL2762-102

[0304]

ODF	NAL2762-102		批号103-6
	干薄膜	干薄膜	湿制剂
成分	毫克	重量%	毫克
烟碱	1.00	2.50%	1.00
蔗糖脂肪酸酯D-1811	2.00	5.00%	2.00
醇*	0.00	0.00%	17.00
支链淀粉	31.18	77.95%	31.18
纯水*	0.00	0.00%	132.68
三氯半乳糖	0.48	1.20%	0.48
甘油	4.00	10.00%	4.00
聚山梨醇酯80 (吐温 80)	0.60	1.50%	0.60
脱水山梨糖醇单油 酸酯(司盘 80)	0.10	0.25%	0.10
薄荷油	0.40	1.00%	0.40
薄荷醇	0.20	0.50%	0.20
FD & C Yellow #6	0.040	0.10%	0.040
薄膜重量	40.00	100.00%	189.68

[0305] 实施例37 NAL2762烟碱ODF

[0306] 表16. 制剂NAL2762-103

[0307]

ODF	NAL2762-103		批号103-11
	干薄膜	干薄膜	湿制剂
剂量(毫克烟碱)	1.00毫克		
总ODF重量(毫克)	40.00毫克		
成分	毫克	重量%	毫克
烟碱	1.00	2.50%	1.00
海藻酸	0.50	1.25%	0.50
支链淀粉	29.48	73.70%	29.48
纯水*	0.00	0.00%	134.38
三氯半乳糖	0.48	1.20%	0.48

[0308]

Solutol H15	1.00	2.50%	1.00
蔗糖脂肪酸酯D-1811	1.00	2.50%	1.00
醇*	0.00	0.00%	5.20
甘油	3.20	8.00%	3.20
柠檬酸三乙酯	2.00	5.00%	2.00
聚山梨醇酯80(吐温 80)	0.60	1.50%	0.60
脱水山梨糖醇单油酸酯(司盘 80)	0.10	0.25%	0.10
薄荷油	0.40	1.00%	0.40
薄荷醇	0.20	0.50%	0.20
FD & C Yellow #6	0.04	0.10%	0.040
薄膜重量	40.00	100.00%	179.58

[0309] 实施例38 NAL2762 ODF

[0310] 表17. 制剂NAL2762-P01

[0311]

ODF	NAL2762-P01		
批号	103-22		
剂量(毫克)-烟碱	1.00毫克		
总重量	50.00毫克		
	干薄膜	干薄膜	湿制剂
成分	毫克	重量%	毫克
烟碱香糖20%	5.00	10.00%	5.00
支链淀粉	33.73	67.45%	33.73
纯水*	0.00	0.00%	144.85
三氯半乳糖	0.60	1.20%	0.60
甘油	7.50	15.00%	7.50
丙二醇	0.00	0.00%	0.00
醇*	0.00	0.00%	7.50
蔗糖脂肪酸酯D-1811	1.50	3.00%	1.50
聚山梨醇酯80(吐温 80)	0.75	1.50%	0.75
脱水山梨糖醇单油酸酯(司盘 80)	0.13	0.25%	0.13
薄荷油	0.50	1.00%	0.50
薄荷醇	0.25	0.50%	0.25
FD & C Yellow #6	0.05	0.10%	0.050
薄膜重量	50.00	100.00%	202.35

[0312] 物理性质

[0313] 表18. 评价NAL2762 ODF实施例36、37及38的物理性质、口味及体内溶解

[0314]

代号	NAL2762-102	NAL2762-103	NAL2762-P01	
批号#	103-6	103-11	103-22	
API	烟碱	烟碱	烟碱香糖	
各ODF的剂量(毫克烟碱)	1毫克	1毫克	1毫克烟碱	
物理属性	总体可接受度	4	2	2
	抗撕裂性	4	2	2
	柔性	3	3	4
	抗拉强度	4	4	1
	伸长率	0	0	2
	刚度	4	4	2
	薄膜弯曲缘或波状缘	0	2	0
	橡皮擦粘着性	0	0	0
	手指粘着性	3	1	3
	易于自囊中移出	4	4	4
	自粘性	0	0	0
感官属性	甜	2	3	3
	苦	1	0	0
	酸	0	0	0
	咸	0	0	0
	其他口味	薄荷	薄荷	薄荷
	口感	2	3	3
	总体口味评价	2	3	2.5
	体内完全溶解	3分15秒	2分59秒	3分06秒

[0315] 实施例39. NAL1619 (双氯芬酸钠及苯甲酸利扎曲普坦) ODF

[0316] 表19. 制剂NAL1619

[0317]

代号	利扎曲普坦-双氯芬酸钠(NAL1619)	
	干薄膜	干薄膜
成分	毫克	重量%
苯甲酸利扎曲普坦	5.00	2.50%
双氯芬酸钠	20.00	10.00%
支链淀粉	136.08	68.04%
三氯半乳糖	2.40	1.20%
乙醇	0.00	0.00%
甘油	24.00	12.00%
D1811	6.00	3.00%
吐温 80	3.00	1.50%
司盘 80	0.50	0.25%
樱桃调味剂	1.00	0.50%
留兰香油	0.50	0.25%
薄荷油	0.50	0.25%
薄荷醇	1.00	0.50%
FD & C Green #3	0.02	0.01%

[0318] 表20.NAL1619ODF实施例39的溶解特征:

[0319]

溶解条件: 50 rpm, 37°C, 浆碟法 2009.5.7-2009.5.8					
批号	苯甲酸利扎曲普坦	1	2	3	平均值
09050601	2	40.5027	38.8877	73.536	50.975467
	5	90.7091	86.0135	106.4637	94.395433
	10	116.1855	104.9442	117.6836	112.93777
	15	119.3446	109.1228	121.9668	116.8114
	20	122.356	113.6185	121.0956	119.02337
	双氯芬酸钠	1	2	3	
	2	61.7854	55.3473	86.9744	68.0357
	5	99.8688	95.9334	109.4492	101.75047
	10	116.7546	108.2991	116.3372	113.79697
	15	116.6002	110.3854	117.6814	114.889
20	118.2711	113.156	118.2983	116.57513	

[0320] 实施例40.NAL6011-西替利嗪ODF

[0321] 表21.NAL6011-101制剂

[0322]

ODF	NAL6011-101		
尺寸/厚度	2厘米×5厘米/100微米		
重量(毫克)	100毫克		
	干薄膜	干薄膜	湿制剂
成分	毫克	重量%	毫克
盐酸西替利嗪	10.00	10%	10.00
支链淀粉	69.30	69.30%	69.30
纯水*	0.00	0.00%	326.95
山梨糖醇	5.00	5.00%	5.00
三氯半乳糖	1.20	1.20%	1.20
醇*	0.00	0.00%	8.00
甘油	8.00	8.00%	8.00
蔗糖脂肪酸酯D-1811	3.00	3.00%	3.00
聚山梨醇酯80 (吐温 80)	1.50	1.50%	1.50
脱水山梨糖醇单油酸酯(司盘 80)	0.25	0.25%	0.25
薄荷油	1.00	1.00%	1.00
薄荷醇	0.50	0.50%	0.50
FD & C Yellow #6	0.25	0.25%	0.2500
薄膜重量	100.00	100.00%	434.95

[0323] 表22.NAL6011实施例40的溶解特征

[0324] 溶解:介质:水,条件:50rpm,37℃,桨碟法。测试方法UV

[0325]

批号: NAL6011-090581801								
分析		1	2	平均值				
		9.4202	9.741	9.5807				
	分钟	1	2	3	4	5	6	平均值
溶解 2009.5.21-5.22	2	86.43	87.57	84.45	100.04	82.75	95.78	89.5
	4	96.92	100.9	106.27	103.72	96.92	107.12	102
	6	103.44	108.3	111.09	109.1	103.15	105.99	106.8
	8	109.39	110			102.59	107.12	107.3

[0326] 实施例41.佐米曲坦ODF NAL1610-批号103-50

[0327] 表23.制剂NAL1610实施例41

[0328]

代号	NAL1610		
薄膜重量	50毫克		
日期			
	干薄膜	干薄膜	湿制剂
成分	毫克	重量%	毫克
佐米曲坦	2.50	5.00%	2.50
支链淀粉	38.77	77.54%	194毫克20%支链淀粉
三氯半乳糖	0.60	1.20%	0.60
乙醇	0.00	0.00%	5.00
甘油	5.00	10.00%	5.00
D1811	1.50	3.00%	1.50
吐温 80	0.75	1.50%	0.75
司盘 80	0.13	0.25%	0.13
薄荷油	0.50	1.00%	0.50
薄荷醇	0.25	0.50%	0.73
FD & C Green #3	0.01	0.01%	2.91毫克0.5%溶液
薄膜重量	50.00	100.00%	

[0329] 表24. 实施例41 NAL1610ODF的物理性质

[0330]

代号		NAL1610
批号 #		103-50
API及剂量		2.5毫克佐米曲坦/50毫克ODF
物理属性	总体可接受度	3
	抗撕裂性	3
	柔性	3
	抗拉强度	4
	伸长率	0
	刚度	4
	薄膜弯曲缘或波状缘	0
	橡皮擦粘着性	0
	手指粘着性	2
	易于自囊中移出	4
	自粘性	0

[0331] 实施例42. NAL1622-舒马普坦ODF

[0332] 表25. 制剂NAL1610实施例42

[0333]

代号	NAL1622-200毫克		
薄膜重量	200毫克		
日期			
	干薄膜	干薄膜	湿制剂
成分	毫克	重量%	毫克
琥珀酸舒马普坦 ¹	35.00	17.50%	35.00
支链淀粉	130.08	65.04%	650毫克20% 支链淀粉水溶液
三氯半乳糖	2.40	1.20%	2.40
乙醇	0.00	0.00%	20.00
甘油	20.00	10.00%	20.00
D1811	6.00	3.00%	6.00
吐温 80	3.00	1.50%	3.00
司盘 80	0.50	0.25%	0.50
薄荷油	2.00	1.00%	2.00
薄荷醇	1.00	0.50%	0.73
FD & C Green #3	0.02	0.01%	2.91毫克0.5%溶液
薄膜重量	200.00	100.00%	

[0334] ¹35毫克琥珀酸舒马曲普坦等效于25毫克舒马曲普坦碱。

[0335] 表26.NAL1622舒马普坦实施例42 ODF的物理属性

[0336]

代号		NAL1622
批号		103-51
API及剂量		25毫克舒马普坦/200毫克ODF
物理属性	总体可接受度	4
	抗撕裂性	2
	柔性	3
	抗拉强度	4
	伸长率	0
	刚度	4
	薄膜弯曲缘或波状缘	0

[0337]

橡皮擦粘着性	1
手指粘着性	3
易于自囊中移出	4
自粘性	0

[0338] 实施例43.NAL1617K酮洛芬ODF

[0339] 表27. 制剂NAL1617K实施例43ODF

[0340]

代号	NAL1617K-酮洛芬-150		
薄膜重量/尺寸	150毫克		
日期			
	干薄膜	干薄膜	湿制剂
成分	毫克	重量%	毫克
酮洛芬	25.00	16.67%	25.00
支链淀粉	98.81	65.87%	494毫克20%支链淀粉水溶液
三氯半乳糖	1.80	1.20%	1.80
乙醇	0.00	0.00%	15.00
甘油	15.00	10.00%	15.00
D1811	4.50	3.00%	4.50
吐温 80	2.25	1.50%	2.25
司盘 80	0.38	0.25%	0.38
薄荷油	1.50	1.00%	1.50
薄荷醇	0.75	0.50%	0.73
FD & C Green #3	0.02	0.01%	2.91毫克0.5%溶液
薄膜重量	150.00	100.00%	

[0341] 表28.NAL1617K实施例43的物理性质

[0342]

代号	NAL1617K	
批号 #	103-54	
API及剂量	25毫克酮洛芬/100毫克ODF	
物理属性	总体可接受度	3.5
	抗撕裂性	2
	柔性	3
	抗拉强度	4

[0343]

伸长率	0
刚度	4
薄膜弯曲缘或波状缘	0
橡皮擦粘着性	0
手指粘着性	3
易于自囊中移出	4
自粘性	0

[0344] 实施例44-46分别说明如何制备多奈哌齐、芬太尼及苯甲酸利扎曲普坦的ODF

[0345] 实施例44.NAL8817多奈哌齐ODF

[0346] 表29. 制剂NAL8817多奈哌齐ODF实施例44

[0347]

代号	NAL 8817多奈哌齐ODF		
薄膜重量/尺寸	50毫克		
日期			
	干薄膜	干薄膜	湿制剂
成分	毫克	重量%	毫克
盐酸多奈哌齐	5.00	10.00%	5.00
支链淀粉	36.27	72.54%	181毫克20%支链淀粉水溶液
三氯半乳糖	0.60	1.20%	0.60
乙醇	0.00	0.00%	5.00
甘油	5.00	10.00%	5.00
D1811	1.50	3.00%	1.50
吐温 80	0.75	1.50%	0.75
司盘 80	0.13	0.25%	0.13
薄荷油	0.50	1.00%	0.50
薄荷醇	0.25	0.50%	0.73
FD & C Green #3	0.01	0.01%	2.91毫克0.5%溶液
薄膜重量	50.00	100.00%	

[0348] 实施例45.NAL1239芬太尼ODF制剂

[0349]

NAL1239		ODF (干薄膜)	ODF (干薄膜)	本体涂布 溶液
编号	成分	(毫克)	(重量%)	毫克
1	柠檬酸芬太尼	0.314	1	0.314
2	支链淀粉, NF	24.98	79.54	24.98
3	纯水, USP*	0.00	0	99.90224
5	三氯半乳糖, GRAS	0.38	1.2	0.38
6	醇, USP*	0.00	0	3.00
7	甘油, USP	3.77	12	3.00
8	蔗糖脂肪酸酯D-1811	0.94	3	0.75
9	聚山梨醇酯80, NF (吐温® 80)	0.47	1.5	0.38
10	脱水山梨糖醇单油酸酯, NF (司盘® 80)	0.08	0.25	0.06
11	樱桃调味剂	0.16	0.5	0.13
12	留兰香油, CDER列举	0.08	0.25	0.06
13	薄荷油, NF	0.08	0.25	0.06
14	薄荷醇, USP	0.16	0.5	0.13
15	FD & C Green #3, CDER列举	0.00314	0.01	3.00
薄膜重量		31.4	100.00%	133.45

[0350] 实施例46. 中/高粘度水-乙醇基制剂

[0351]

ODF	NAL1606-50%固体		
尺寸/厚度	2厘米×5厘米/100微米		
重量(毫克)	145.3毫克		
	干薄膜	干薄膜	湿制剂
成分	毫克	重量%	毫克
苯甲酸利扎曲普坦	14.53	10%	14.53
支链淀粉	102.49	70.54%	102.49
水	0.00	0.00%	100.00
乙醇	0.00	0.00%	30.00
三氯半乳糖	1.74	1.20%	1.74
甘油	17.44	12.00%	17.44
蔗糖脂肪酸酯D-1811	4.36	3.00%	4.36

[0352]

聚山梨醇酯80 (吐温 80)	2.18	1.50%	2.18
脱水山梨糖醇单油酸酯(司盘 80)	0.36	0.25%	0.36
樱桃调味剂	0.73	0.50%	0.73
留兰香油	0.36	0.25%	0.36
薄荷油	0.36	0.25%	0.36
薄荷醇	0.73	0.50%	0.73
FD & C Green #3	0.0145	0.01%	0.0145
总计	145.30	100.00%	275.30

[0353] 制备中/高粘度制剂

[0354] 1. 预混物A (中间混合物): 在60℃下, 将蔗糖脂肪酸酯D1811、甘油、吐温80、司盘80、樱桃调味剂、留兰香油、薄荷油、薄荷醇与乙醇一起混合。

[0355] 2. 预混物B: 将支链淀粉、三氯半乳糖及FD&C Green#3溶解于水中, 且在100℃下充分混合。

[0356] 3. 溶液C: 向预混物B中添加苯甲酸利扎曲普坦, 且充分混合。

[0357] 4. 涂布溶液D: 合并预混物A与溶液C, 在100℃下充分混合。

[0358] 自中/高粘度制剂制备经口溶解薄膜剂型的方法

[0359] 中/高粘度涂布溶液D可使用不同方法进一步制成可经口溶解的薄膜剂型, 例如在室温下挤出或在略微升高的温度下挤出, 特别是通过槽模法挤出, 其通过涂布在支撑基板例如聚酯上以形成带状、棒状、卵状及其他形状, 随后通过在80℃至100℃下干燥进行进一步加工, 并随后切成例如薄膜、片剂或锭剂的单位剂型而进行。

[0360] 自高粘度制剂制备经口溶解薄膜剂型的方法

[0361] 含较少溶剂的聚合物载体制剂组合物可通过在80℃至200℃下加热熔融成高粘度可流动制剂, 其可使用不同方法进一步制成可经口溶解的剂型, 例如挤出 (通过使用单螺杆或双螺杆, 或经槽模泵出), 并形成带状、棒状、卵状及其他形状, 随后冷却至室温且切成例如薄膜、片剂或锭剂的单位剂型。

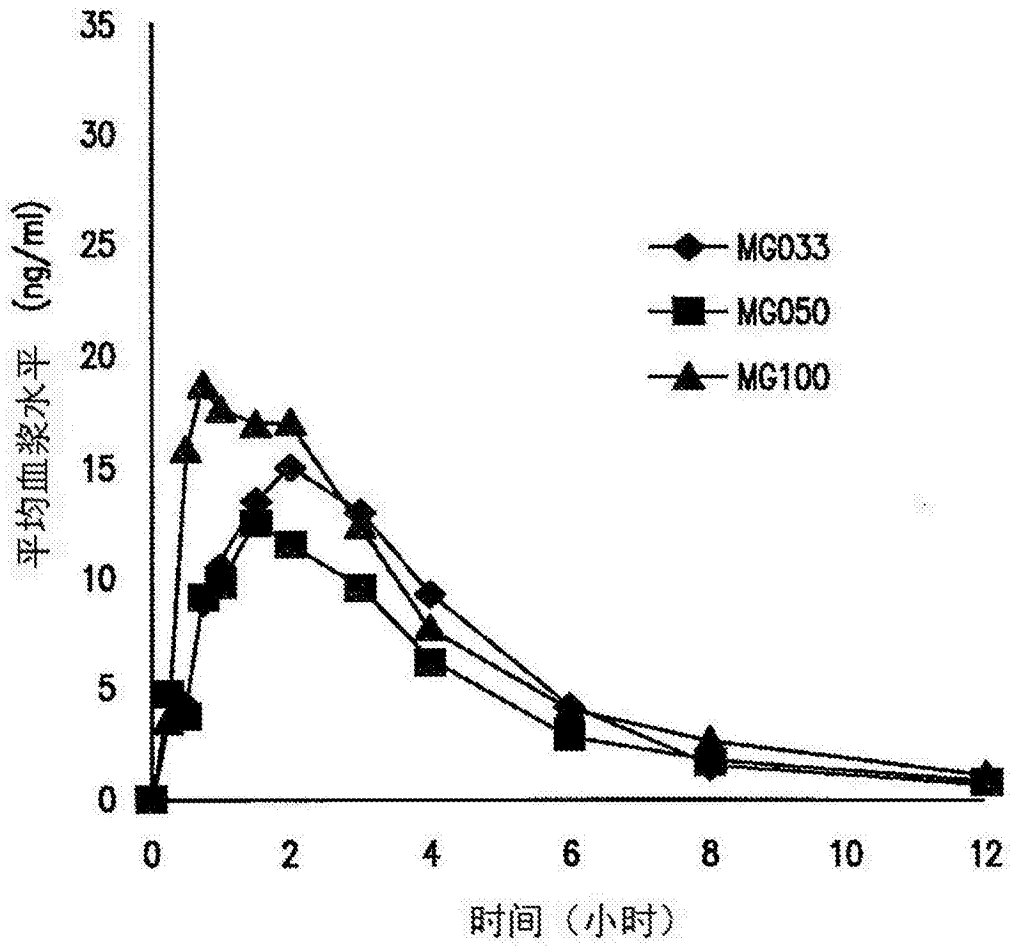


图1

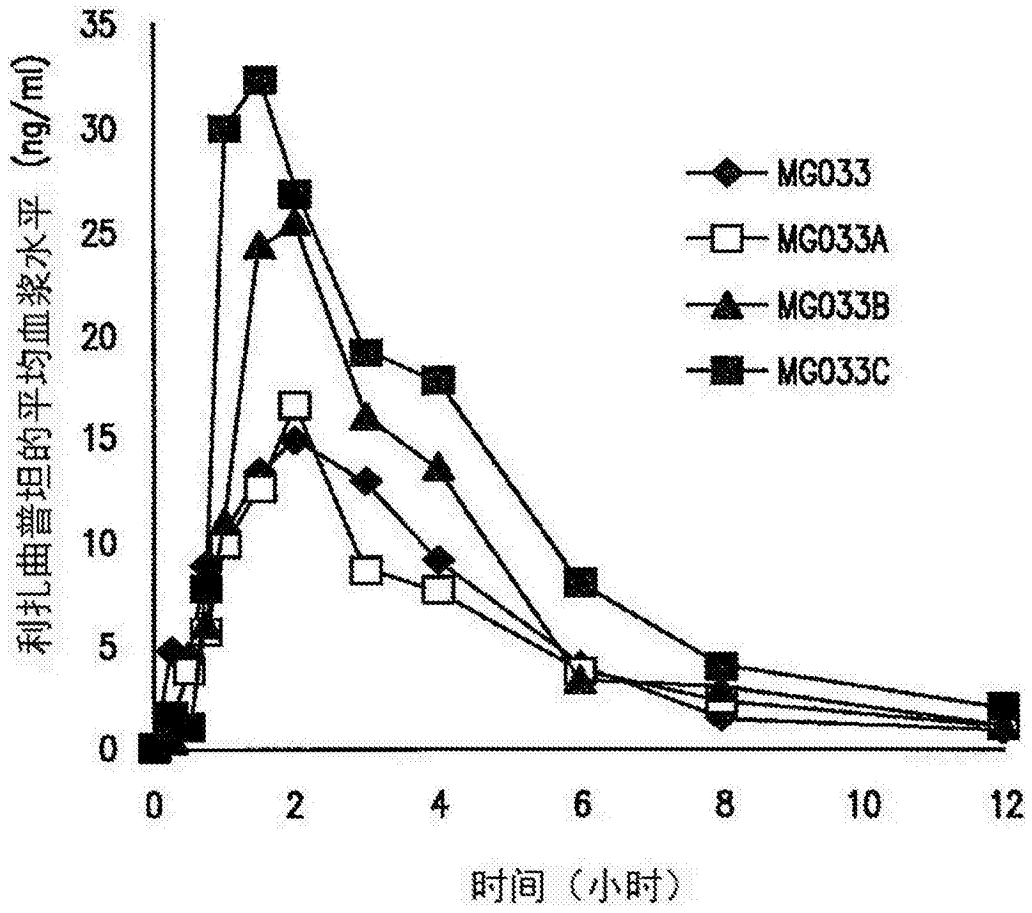


图2

- ◆ 实施例 29 (n=2)
- 实施例 30 (n=3)
- ▲ 实施例 31 (n=1)
- 实施例 32 (n=1)
- 实施例 33 (n=3)
- 实施例 34 (n=3)

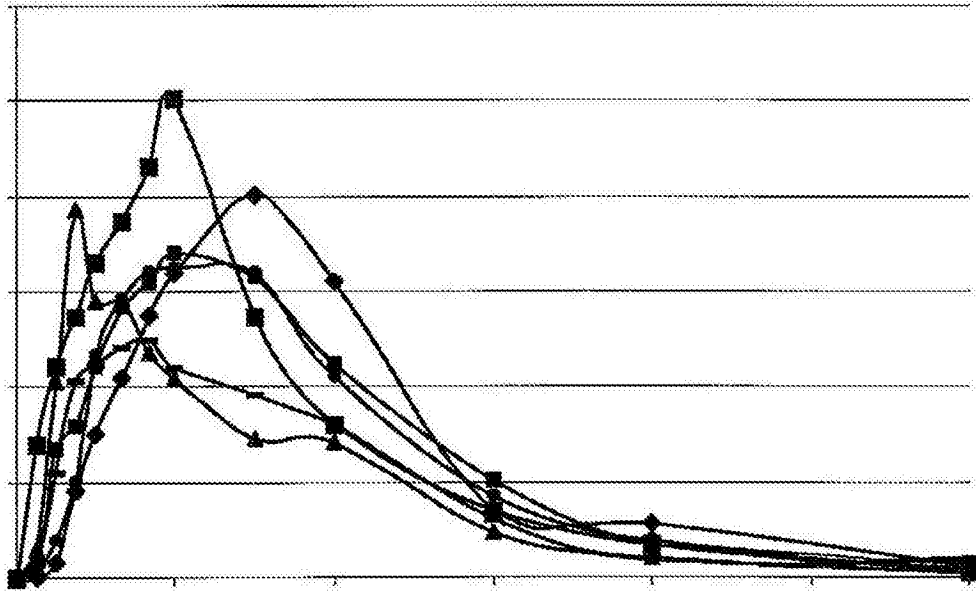


图3